

Aus dem Operativen Zentrum der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. P. Griss
Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. R. Hofmann

**KARZINOMINZIDENZ UND KARZINOMPROPHYLAXE
SEKUNDÄRER TUMOREN
IN VERSCHIEDENEN INTESTINALEN HARNABLEITUNGEN
– Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen –**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Michael Austen
aus Lüdenscheid

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
am 06.05.2004

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. T. Kälble

Korreferent: Prof. Dr. R. Hofmann

Aus dem Operativen Zentrum der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. P. Griss
Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. R. Hofmann

**KARZINOMINZIDENZ UND KARZINOMPROPHYLAXE
SEKUNDÄRER TUMOREN
IN VERSCHIEDENEN INTESTINALEN HARNABLEITUNGEN
– Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen –**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Michael Austen
aus Lüdenscheid

Marburg 2004

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Vorbemerkungen	1
1.1.1. Supravesikale Harnableitung – ein geschichtlicher Überblick	1
1.1.2. Indikationen der supravesikalen Harnableitung	6
1.1.3. Früh- und Spätkomplikationen nach supravesikaler Harnableitung	7
1.2. Karzinomentstehung nach Harnableitung	8
1.2.1. Fallberichte und Inzidenzen	8
1.2.2. Hypothesen zur Ätiologie	10
1.3. Themenstellung	11
1.3.1. Tierexperimenteller Teil	11
1.3.1.1. Teil A: Studien zur Inzidenz	11
1.3.1.2. Teil B: Studie zur Chemoprävention	12
1.3.2. Klinischer Teil	13
1.3.2.1. Datenerfassung von Harnableitungstumoren in isolierten Darmanteilen	13
1.4. Fragestellung	15
1.4.1. Tierexperimentell	15
1.4.2. Klinisch	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Versuchstiere und Tierhaltung	17
2.2. Durchführung der Operation	18
2.2.1. Narkose	18
2.2.2. Operationstechniken	18
2.2.2.1. Vesikosigmoideostomie	19
2.2.2.2. Blasenaugmentation mit Ileum (Ileozystoplastik)	21

2.2.2.3.	Blasenaugmentation mit Sigma (Sigmazystoplastik)	23
2.2.2.4.	Komplikationen und Ausfälle	24
2.3.	Nachbeobachtung der Versuchstiere	26
2.4.	Gewinnung biologischen Materials zur histologischen Aufarbeitung	27
2.4.1.	Tötung der Versuchstiere	27
2.4.2.	Organ- und Präparateentnahme	28
2.5.	Histopathologische Untersuchungen	29
2.5.1.	Problematik	29
2.5.2.	Histologische Aufarbeitung und Begutachtung	30
3.	Ergebnisse	31
3.1.	Mortalität und Überlebenszeit	31
3.2.	Tumorinzidenz und histologische Befunde	32
3.2.1.	Tumorinzidenz	32
3.2.2.	Histologie an der urointestinalen Grenzfläche	34
3.2.3.	Sektionsergebnisse	34
4.	Diskussion	37
4.1.	Tumorentstehung in verschiedenen Formen der Harnableitung	37
4.1.1.	Inzidenz und Latenzzeiten nach Ureterosigmoideostomie	37
4.1.2.	Inzidenzen und Latenzzeiten in isolierten Darmanteilen	39
4.1.2.1.	Conduits	40
4.1.2.2.	Blasenaugmentationen (Zystoplastiken)	45
4.1.2.3.	Andere kontinente Harnableitungen	52
4.1.2.4.	Ileum-Harnleiterersatz	56
4.1.3.	Vergleichende Betrachtungen	57
4.1.4.	Patientenbetreuung nach Harnableitung	63

4.1.5.	Therapie von Harnableitungstumoren	64
4.2.	Tierexperimentelle Beobachtungen	65
4.3.	Histologische und biochemische Veränderungen	71
4.4.	Theorien zur Ätiologie	75
4.5.	Bedeutung biochemischer Veränderungen für die Karzinogenese und Chemoprävention	80
4.5.1.	Cyclooxygenase und Eicosanoide	80
4.5.2.	Non-steroidal-antiinflammatory drugs (NSAIDs)	83
4.5.3.	Cyclooxygenase-2 und Harnableitung	85
5.	Zusammenfassung	87
6.	Alphabetisches Literaturverzeichnis	89
Anhang		
A.1.	Abkürzungen	110
A.2.	Veröffentlichungshinweise	112
A.3.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	113
A.4.	Danksagung	114

1. Einleitung

1.1. Vorbemerkungen

1.1.1. Supravesikale Harnableitung – ein geschichtlicher Überblick

Die Geschichte der supravesikalen Harnableitung beginnt 1851, als *Simon* bei einem Patienten mit Blasenekstrophie eine Ureter-Rektum-Fistel anlegte ^[218]. Seit dieser Zeit gab und gibt es stetige Neu- und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Harnableitungsverfahren. Die Harnleiterdarmimplantation wurde ab 1911 bis in die 50er Jahre hinein als Standardverfahren der supravesikalen Harnableitung durchgeführt. Innerhalb dieser 40 Jahre erfuhr sie jedoch zahlreiche Änderungen, die wegen beträchtlichen Nebenwirkungen erforderlich waren. An erster Stelle seien postoperative Peritonitiden, Anastomosenstenosen, ascendierende Pyelonephritiden bei Stuhl- und Urinreflux und die hyperchlorämische metabolische Acidose genannt.

Nachdem *Bardenheuer* 1886 eine Technik mit der Schaffung eines muskulären Tunnels zur Verhinderung einer Leckage im Bereich der uretero-intestinalen Anastomose vorgestellt hatte ^[11], hierbei jedoch regelmäßig die Ureteren obstruierten und die Patienten an Urämie verstarben, entwickelte *Maydl* 1894 zur Verhütung von Obstruktion und Reflux eine Technik, bei der das komplette Trigonum vesicae mit beiden Uretermündungen in das Sigma implantiert wurde ^[166,185]. Eine Modifikation dieser Methode schuf *Bergenheim*, welcher die Ureteren separat in das Sigma einnähte ^[18]. In der Literatur wurde bis 1899 über 41 Harnleiterdarmimplantationen berichtet, einhergehend mit einer Mortalität von 27% bei Patienten mit Blasenekstrophie und rund 60% bei Patienten mit maligner Grunderkrankung oder Fisteln ^[185].

Einen Antirefluxmechanismus entwickelte *Coffey* 1911, in dem er den Ureter in einen submukösen Tunnel implantierte ^[34]. Das distale Ureterende ragte dabei frei in das

Darmlumen. Von *Mayo* 1912 erstmals am Menschen verwirklicht, gelangte diese Methode weltweit regelmäßig und erfolgreich bis zum Ende des 2. Weltkrieges zur Anwendung ^[167]. Trotz dieser Neuerungen blieb die globale perioperative Mortalität mit 30% (20% bei benignen, 50% bei malignen Grunderkrankung) unverändert hoch ^[101,185]. Grund hierfür waren hohe Stenoseraten mit konsekutiver Pyelonephritis, Urämie und Urosepsis. Reduzierung dieser Begleiterscheinungen erhofften sich *Nesbit* und *Cordonnier* 1949, als sie durch eine direkte Mucosa-Mucosa-Naht ohne Antirefluxtechnik den Ureter am Darm fixierten ^[178,36]. Durch diese Operationstechnik konnte zwar die Stenoserate gesenkt werden, die renalen Einheiten wurden aber weiterhin durch Reflux und pyelonephritische Komplikationen gefährdet. Bessere Ergebnisse erzielte 1951 *Leadbetter*, der die Technik von *Coffey* und die Technik von *Nesbit* kombinierte und dadurch beides, Reflux- und Stenoseraten senken konnte ^[143,185]. Er schaffte einen submukösen Tunnel und stellte eine Mucosa-Mucosa-Naht des Ureters mit der Darmwand her, wobei der Operationszugang von außen erfolgte. Einen vorläufigen Abschluß fand die Suche nach einer verbesserten Anastomosentechnik, als schließlich *Goodwin* 1952 und später *Hohenfellner* die noch heute am häufigsten angewendete Technik der Ureterimplantation entwickelte ^[75,102]. Dabei wird der Darm auf ca. 4 – 5 cm Länge eröffnet und die Anastomosennaht unter direkter Sicht transkolonisch durchgeführt. Die Entwicklung hin zu dieser Art der antirefluxiven Operationstechnik verminderte Reflux und Stenose und damit die Gefährdung der Nieren, allerdings blieben die metabolischen Veränderungen unbeeinflusst ^[92].

Angesichts des häufigen Auftretens einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose mit milden bis hin zu letalen Verläufen, setzte sich in den 50er Jahren das Ileum-Conduit als Harnableitungsverfahren durch. Die Erstbeschreibung geht bis in das Jahr 1911 zurück, als *Zaayer* bei zwei Patienten ein isoliertes Ileum-Segment zur Harnableitung verwand ^[270]. Etabliert wurde das Ileum-Conduit erst 1950 durch *Bricker*, der auch namensgebend war (Bricker-Blase) ^[22,185]. Er isolierte das terminale Ileum, verschloß das isolierte Stück auf einer Seite und implantierte die Ureteren End-zu-Seit mit dem Darm ^[22]. Über ein Hautstoma wird der Urin nach außen abgeleitet und mit Hilfe eines Urinals aufgefangen.

Ein Niederdrucksystem war geschaffen, das den Reflux in den oberen Harntrakt verhindern sollte. Neben ureteroenteralen Stenosen können im Ileum-Conduit jedoch auch Druckspitzen auftreten, wenn bei der erhaltenen tubulären und damit peristaltische Wellen verursachenden Struktur, eine Stomastenose auftritt ^[257].

Bessere Ergebnisse erzielte das mit dem Namen *Übelhör* verbundene Kolon-Conduit ^[250]. Schon 1952 beschrieben, gewann es erst in den 60er Jahren an Popularität als *Mogg* neurogene Blasenentleerungsstörungen mit Hilfe des Kolon-Conduits behandelte ^[174,257]. Als Sigma- oder seltener Transversum-Conduit weist es im Gegensatz zu dem Ileum-Conduit keinen renalen Reflux und seltener Druckspitzen auf, dafür wird in der Literatur die Stenoserate an der ureterointestinalen Anastomose als erhöht gegenüber dem Ileum-Conduit angegeben ^[257]. Dies scheint aber der Preis für die Verhinderung eines Refluxes in den oberen Harntrakt und damit Schutz der renalen Einheiten zu sein ^[257,138]. Das Kolon-Conduit konnte sich nicht gegenüber dem Ileum-Conduit durchsetzen, nicht zuletzt wegen der erhöhten Infektionsgefahr durch das eröffnete und bakteriell besiedelte Kolon. Offensichtlicher Nachteil aller Conduits ist die fehlende Kontinenz.

Ende des letzten Jahrhunderts wurde von *Gersuny* die Rektumblase beschrieben ^[68]. Aufbauend auf der Technik von *Mauclaire* ^[165], der die Harnleiter samt Trigonum vesicae – entsprechend der Methode nach *Maydl* ^[166] – in das proximal verschlossene Rektum implantierte und einen Sigma-Anus praeter anlegte, zog *Gersuny* das Sigma vor dem ausgeschalteten Rektum durch den Analsphinkter ^[68]. *Heitz-Boyer* und *Hovelaque* modifizierten diese Technik durch intrasphinkteren Sigmadurchzug dorsal der Rektumblase ^[99]. Es wurden verschiedene Techniken zur Protektion der ureterointestinalen Anastomose vor dem Stuhl beschrieben ^[185]. Diese Techniken basierten auf einer Zwischenschaltung von Darmsegmenten (Ileum oder Sigma) oder auf Pouchbildungen des Sigmas. Die metabolischen Probleme waren bei den verschiedenen Rektumblasen, die die Kontinenz unter Ausnutzung des physiologischen Analsphinkters erreichten, geringer, aber eine hohe Rate von Urin- und Stuhlinkontinenz und ascendierende Pyelonephritiden verhalfen diesem Verfahren nicht zum Durchbruch ^[92].

Schon 1911 experimentierten *Cunéo*, *Heitz-Boyer* und *Hovelaque* mit einem Ileum-

Reservoir, welches aus einem ca. 20 cm langen Ileumsegment geschaffen und zur Erlangung von Kontinenz wiederum durch den Analsphinkter gezogen wurde ^[185]. 1935 schuf *Seiffert* eine Siphonblase, die eine partielle Kontinenz im Stehen erreichte ^[209]. Ein weiterer Schritt in der Entwicklung von Harnableitungen ist die Camey-Technik. Nachdem *Couvelaire* als erster am Menschen ein isoperistaltisches Ileumsegment als orthotopen Blasenersatz nutzte ^[37], versuchte Ende der 50er Jahre *Camey* eine kontinente „Ersatzblase“ aus einem ca. 40 cm langen isolierten Ileumsegment zu konstruieren, veröffentlichte darüber aber erst 1967 ^[25]. Das Ileumsegment wurde u-förmig in den Unterbauch verlagert, in der Mitte mit der Harnröhre anastomosiert, während die Ureteren an den seitlichen, verschlossenen Enden des Darmsegmentes implantiert wurden ^[25]. Mit dieser Technik lassen sich tagsüber gute Kontinenzraten erzielen. Angesichts des nicht detubularisierten Darms mit konsekutiver druckerhöhender Peristaltik, der dadurch bedingten Gefährdung der Nierenfunktion und der geringen Kapazität des geschaffenen Reservoirs hat sie sich nicht etabliert ^[148,96]. Außerdem ist dieses Verfahren auf einen intakten Sphinkter urethrae angewiesen, so daß Patienten mit neurogen bedingten Blasenentleerungsstörungen, komplizierter Inkontinenz und Blasenekstrophie nicht für diese Form der Harnableitung in Frage kommen ^[148].

Mit ileozökalen Reservoirs wurde seit Anfang des Jahrhunderts experimentiert ^[185]. Die erste kontinente Ileozökalblase schuf *Gilchrist* 1950 ^[71]. Er nutzte das isolierte Ileozökalsegment als Reservoir, leitete das oralseitige Ende des Ileum als katheterisierbares Stoma zur Haut aus und verwandte die Ileozökalklappe als Kontinenzmechanismus ^[71].

Entscheidend für die Entwicklung der modernen Ersatzblasen mit guter nächtlicher Kontinenz war das Postulat der Detubularisierung des Darmes, 1964 von *Ekman* und *Kock* beschrieben ^[53]. Durch antimesenteriale Schlitzung und gegenläufiges Vernähen ließen sich die intraluminären Drücke in Darmanteilen deutlich senken. Eine weitere fundamentale Neuerung war die klinische Einführung des sauberen Selbstkatheterismus durch *Lapides* 1972 ^[142]. Hierdurch wurde es den Patienten möglich kontinente Urinreservoirs mit Hautstoma durch intermittierenden Katheterismus zu entleeren.

Die Weiterentwicklung kontinenter Harnableitungsverfahren erfolgte seitdem in rasanter Geschwindigkeit. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sollen im Folgenden nur die wichtigsten Verfahren und Verbesserungen Erwähnung finden.

An erster Stelle sei hier der Kock-Pouch erwähnt, der 1969 von *Kock* ursprünglich als Reservoir für Patienten mit endständigem Ileostoma, entwickelt wurde ^[134]. *Leisinger* veröffentlichte 1976 die erste erfolgreiche klinische Anwendung des Kock-Pouches als kontinente Ileumblase ^[145]. Es handelt sich hierbei um ein aus einem ca. 70 cm langen Ileumsegment gebildetes Reservoir, welches durch u-förmiges Falten, partiell antimesenteriale Schlitzung und erneutes gegenläufiges Zusammennähen der Ränder der Ileumschenkel geschaffen wird. Refluxschutz wird durch Invagination und Vernähen des noch verbliebenen tubulären afferenten Schenkels erreicht, in den die Ureteren End-zu-Seit implantiert werden. Auf der efferenten Seite wird ebenfalls der verbliebene tubuläre Rest invaginiert, um so einen Kontinenzmechanismus zu erreichen. Das offene Ende wird zur Bauchdecke geführt. Der erhaltene Blasenersatz kann nun durch intermittierenden Selbstkatheterismus des Patienten entleert werden.

Eine Weiterentwicklung stellt die 1985 in der Mainzer Universitätsklinik entwickelte kontinente Ileoökalblase dar (MAINZ-Pouch I). Die Ureteren werden antirefluxiv in das Zökum implantiert und ein Kontinenzmechanismus durch ein Appendixstoma erreicht, welches mit dem Nabeltrichter verbunden wird und durch Selbstkatheterismus vom Patienten entleert wird ^[242,199]. Alternativ wird die Kontinenz dieses Reservoirs durch die Invagination eines ca. 8cm langen Teiles des Ileums in die noch vorhandene Ileoökalklappe erreicht oder ein Neo-Appendix aus einem ausgeschwenkten Lappen des Zökums geschaffen. Auch bei diesen Verfahren entleert der Patient das Reservoir durch Selbstkatheterismus ^[242]. Viele weitere Ileum- oder Ileoökalblasen mit katheterisierbarem Stoma entstanden, der Indiana-, Florida-, Miami-, Rome-, Tiflis-, Charleston- und Bellevue-Pouch seien namentlich erwähnt ^[185].

Neben diesen Reservoirs, die über ein katheterisierbares kutanes Stoma entleert werden, sind auch eine Reihe von Neoblasen beschrieben worden, die an die Harnröhre anastomosiert werden. Orthotoper Blasenersatz war lange Zeit wegen der geforderten Radikalität bei malignombedingter Zystektomie dem Mann vorbehalten gewesen. Zum

Einsatz kommen hier insbesondere die Ileumneoblase aus Ulm mit oder ohne afferenter Ileumschlinge („Studer-Rohr“) sowie die Studer-Blase, verschiedene Ileum-Kolon-Neoblasen, der modifizierte Kock- und orthotoper MAINZ-Pouch ^[95,117,235]. In letzter Zeit wird auch der orthotope Blasenersatz der Frau bei tumorbedingter Zystektomie diskutiert, und von dem bisherigen Konsens der radikalen Blasenchirurgie, die bei der Frau eine Urethrektomie mit einschließt, in bestimmten Fällen abgewichen ^[97,103,189]. Eine häufig resultierende Hyperkontinenz mit der Notwendigkeit des transurethralen Selbstkatheterismus verlangt jedoch eine strenge Indikationsstellung.

Die Darstellung verschiedener supravvesikaler Harnableitungsverfahren erfolgte in diesem Überblick entsprechend ihrer chronologischen Entwicklung. Dies heißt nicht, daß die älteren Verfahren keine Daseinsberechtigung mehr hätten. Bei der Entscheidung für ein bestimmtes Verfahren sollten neben den klinisch-pathologischen Kriterien, Allgemeinzustand, Alter, geistige und manuelle Fähigkeiten und nicht zuletzt der Wunsch des Patienten mitberücksichtigt werden, um eine bestmögliche Compliance und Lebensqualität zu erreichen. Oberste Priorität hat die Suche nach der für jeden Patienten individuell optimalen Form der Harnableitung. So konnten *Krege et al* in einer Untersuchung zeigen, daß bei 30% (12/40) der mit einer kontinenten Ableitungsform palliativ versorgten Patienten – durch das Auftreten ableitungsbedingter Komplikationen – die Lebensqualität frühzeitig eingeschränkt wurde und in diesen Fällen ein weniger komplikationsträchtiges Conduit besser gewesen wäre ^[138]. Valide Studien ergaben eine gleich hohe Lebensqualität für Patienten mit Ileum-Conduit, kontinentem orthotopen Blasenersatz und kontinentem Pouch mit Stoma ^[63,90,158].

1.1.2. Indikationen der supravvesikalen Harnableitung

Für die Harnab- bzw. Harnumleitung über Darmsegmente gibt es eine Vielzahl von medizinischen Indikationen. Die Hauptindikation ist die tumorbedingte Cystektomie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung, wobei neben den Primärtumoren der Harnblase

auch in die Blase infiltrierende gynäkologische oder Kolon-Tumoren Ursache für die Blasenentfernung sein können. Weitere Indikationen sind neurogene Blasenentleerungsstörungen und kongenitale Malformationen (Ekstrophie/Epispadie, Myelomeningozele), Schrumpfbblasen unterschiedlicher Genese, komplizierte Inkontinenzformen und Fistelbildungen als auch schwere traumatische Schädigungen des unteren Harntraktes.

1.1.3. Früh- und Spätkomplikationen nach supravessikalen Harnableitungen

In Abhängigkeit von dem angewandten Verfahren, der individuellen Situation beim Patienten und der Erfahrung des Operateurs differieren die Früh- und Spätkomplikationen bei den Harnableitungsverfahren. Zu den Frühkomplikationen gehören: Wundheilungsstörungen, Insuffizienz der ureterointestinalen Anastomose, Stenose der Ureteranastomose mit Harnstauung, Ileus, Volvulus, Pyelonephritis, Pyonephrose, Infarzierung des verwendeten Darmsegmentes, Fistelbildung und andere jeden operativen Eingriff potentiell begleitende Komplikationen. Spätkomplikationen machen sich als Verschlechterung der Nierenfunktion, Pyelonephritis, Stenosen oder -hernien, ureterointestinale Stenosen (2 – 30%), Conduit-Elongation, Urolithiasis, metabolische Störungen, Insuffizienz des Kontinenzmechanismus, Inkontinenz etc. bemerkbar. Das Auftreten metabolischer Störungen ist abhängig vom Harnableitungsverfahren und in kontinenten Formen häufiger zu beobachten. Das größte Risiko haben ureterosigmoideostomierte Patienten mit einer Inzidenz von >50% ^[60]. Sie sind im wesentlichen durch eine hyperchlorämische, hypokaliämische metabolische Azidose gekennzeichnet, die akut auftretend zur Entgleisung der Serumelektrolyte und des Säure-Basenhaushaltes mit konsekutiver Hyperventilation und Herzrhythmusstörungen führen kann ^[60]. Sehr viel häufiger wird eine chronisch metabolische Azidose beobachtet, die zu einer Osteoklastenaktivierung mit daraus resultierender Osteopenie führen kann. Im Falle einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung kann es durch vermehrte

Ammoniakresorption und -retention zur Enzephalopathie kommen. Die hypochlorämische Variante tritt als Sonderform bei Verwendung von Magenanteilen auf. Je nach Länge des ausgeschalteten Darmsegmentes, insbesondere des Ileums, kann es zu Resorptionsstörungen von Gallensäuren, fettlöslichen Vitaminen und Vitamin B12 kommen^[60].

Eine besonders schwerwiegende Spätkomplikation ist die Entstehung von sekundären Tumoren in den zur Harnableitung verwendeten Darmsegmenten mit einem hohen Anteil von Karzinomen, die aufgrund der meist späten Detektion bisher eine schlechte Prognose hatten.

1.2. Karzinomentstehung nach Harnableitung

1.2.1. Fallberichte und Inzidenzen

Die erste Beschreibung der Entstehung eines Adenokarzinoms nach Harnableitung erfolgte 1929 durch *Hammer*^[85]. Ein wegen Blasenektrophie behandelter Patient entwickelte 10 Jahre nach Ableitung über eine Ureterosigmoideostomie ein Adenokarzinom an der Anastomosenstelle zwischen Ureter und Sigma. Seitdem sind weit über 200 Publikationen veröffentlicht worden, die eine Entstehung von juvenilen Polypen, Adenomen, Adenokarzinomen oder Urothelkarzinomen fast ausschließlich an der urointestinalen Anastomose im Kolon beschreiben^[120,259]. Angesichts einer nicht abschätzbaren Zahl von unveröffentlichten Fällen ist die Anzahl der nach Ureterosigmoideostomie aufgetretenen benignen und malignen Veränderungen sicher noch größer. Die durchschnittliche Latenzzeit beträgt 20 (2 – 48) Jahre bei Adenomen und 26 (6 – 54) Jahre bei Adenokarzinomen, wenn nur Patienten mit benigner Grunderkrankung berücksichtigt werden^[120]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Kolonkarzinom nach Ureterosigmoideostomie zu erkranken, variiert je nach zugrundegelegter Altersgruppe zwischen 8fach und 550fach^[31,114,120,261] erhöhtem Risiko. Bei wegen Blasenektrophie

behandelten Patienten wird das Risiko sogar auf bis zu 7000-mal erhöht, gegenüber der Gesamtbevölkerung im Alter von ≤ 25 Jahren, eingeschätzt ^[55,93,204].

Angesichts solcher Berechnungen wurde von einigen Autoren empfohlen auf die Ureterosigmoideostomie als Harnableitungsverfahren, insbesondere bei Kindern, zu verzichten ^[192,31]. Bestärkt wurde diese Forderung durch tierexperimentelle Studien. Pionierarbeit leisteten auf diesem Gebiet *Crissey, Steele* und *Gittes*, die bei Wistar-Furth-Ratten eine Vesikosigmoideostomie mit und ohne proximaler Kolostomie anlegten. Bei den vesikosigmoideostomierten Ratten mit Ausscheidung eines Stuhl-Urin-Gemisches konnten nur durch die Operation, ohne zusätzliche Karzinogengabe, Adenokarzinome an der vesikoskolonischen Grenzfläche induziert werden im Gegensatz zu Tieren mit proximaler Kolostomie und damit einer alleinigen Urinausscheidung über das Rektum. Die Ergebnisse ließen darauf schließen, daß die Trennung von Stuhl und Urin karzinomprophylaktisch wirksam ist ^[38]. Andere zwischenzeitlich ausgeführten Tierexperimente konnten diese Hypothese falsifizieren ^[115,119,120,172].

Die anfängliche Vermutung, andere Harnableitungsverfahren mit Trennung von Stuhl und Urin seien vor der Entstehung benignen und vor allem malignen Prozesse gefeit, wird auch durch zahlreiche Fallbeschreibungen widerlegt. Inzwischen sind Neoplasien sowohl in Ileum- und Kolon-Conduits, in mit Dünn- bzw. Dickdarm augmentierten Blasen, in Rektum-Blasen und vereinzelt in einigen kontinenten Reservoirs beschrieben worden (siehe Kap. 4). Es ist daher von einer Karzinominduktion in allen kontinenten und inkontinenten Formen der Harnableitung auszugehen, wobei unklar bleibt, ob sich die Inzidenzen und Latenzzeiten für die Entstehung von Neoplasien in den einzelnen Verfahren entsprechen.

Da die Latenzzeit der Entstehung von malignen Prozessen nach Harnableitung in den bis dato gefundenen Fällen sehr lange sein kann (bis zu 54 Jahren), muß davon ausgegangen werden, daß in den nächsten Jahren bzw. Jahrzehnten auch bei den seit den 80er Jahren angewandten Formen der kontinenten Ersatzblasen zunehmend über Karzinome berichtet werden wird. Die Berechnung der Inzidenz und des relativen Risikos für die einzelnen Verfahren ist durch die noch fehlenden Daten – zum einen die unklare Zahl der operierten

und damit exponierten Patienten, die ungewisse Anzahl der tatsächlich erkrankten Patienten durch nicht veröffentlichte Fälle, ein altersbedingtes oder erkrankungsbedingtes Versterben der Patienten und zum anderen die jahrzehntelange Latenzzeit – nicht möglich. Kurz- bzw. mittelfristig können hier weitere tierexperimentelle Studien zur Klärung beitragen.

1.2.2. Hypothesen zur Ätiologie

Welche Faktoren für die Tumorentstehung verantwortlich sind ist bis heute noch unklar. Neben der anfänglich geäußerten Theorie der bakteriellen Reduktion von Nahrungsnitraten zu Nitrit mit anschließender Bildung karzinogener Nitrosamine im Urin-Stuhl-Gemisch wird auch dem Urin selbst eine Promotorfunktion zugeschrieben ^[38,46,72,184,225]. Andere Autoren sehen die Ursache in der chronischen Entzündungsreaktion, rezidivierenden Harnwegsinfekten oder in der proliferativen Instabilität der Anastomose selbst ^[61,114-120,157,172,246]. Welche Bedeutung biochemische Veränderungen wie die Veränderung der Schleimzusammensetzung, Erhöhung der Ornithin-Decarboxylase oder vermehrte Expression der Cyclooxygenase-2 mit konsekutiver Prostaglandinerhöhung haben, ob sie Ursache oder Folge einer Tumorentstehung sind, ist noch nicht hinreichend geklärt und erfordert weitere Untersuchungen. Aus diesen Beobachtungen resultieren Ansatzpunkte für eine Tumorphylaxe, wie zum Beispiel die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch nichtsteroidale Antirheumatika, für die eine Wirksamkeit bei Kolontumoren nachgewiesen wurde.

1.3. Themenstellung

1.3.1. Tierexperimenteller Teil

1.3.1.1. Teil A: Studien zur Inzidenz

Kälble et al konnten in mehreren Versuchen an harnabgeleiteten Ratten mit Vesikosigmoideostomie (Blasen-Darm-Implantation) nachweisen, daß nur durch die Operation eine Inzidenz von Adenomen und Adenokarzinomen von 25-35% auftritt ^[115,117,119,120]. Gleichzeitig fanden *Kälble et al*, daß die Interposition von Ileum einen scheinbar protektiven Effekt auf die ureterokolonische Anastomose ausübt. Nur bei 2/40 (5%) Wistar-Ratten, die eine Ileuminterposition erhalten hatten, im Gegensatz zu 9/30 (30%) Tieren nach herkömmlicher Vesikosigmoideostomie, traten Adenokarzinome an der ureterokolonischen Anastomose auf ^[119]. Diese Ergebnisse lassen auf ein möglicherweise vermindertes Risiko für Ureterosigmoideostomien mit Ileuminterposition beim Menschen schließen (z.B. Hemi-Kock-Verfahren oder ileozökale Ureterosigmoideostomie). *Kälble* hat in seiner Veröffentlichung zurecht darauf hingewiesen, daß das berichtete Ergebnis jedoch keine eindeutigen Rückschlüsse auf andere Harnableitungen mit Nutzung des Ileums, wie z.B. Ileozystoplastiken oder Ileum-Ersatzblasen, zulasse ^[119]. Es bleibt daher zu klären, ob die Verwendung von Ileum gegenüber Kolon in Harnableitungen einen tumorprotektiven Effekt hat oder zumindest eine geringere Tumorzinzidenz aufweist. Unlängst wurde eine Maturation des dem Urin ausgesetzten Ileums postuliert, wohingegen das Kolon diesen Maturationsprozeß nicht aufweise ^[98]. Bei seinen tierexperimentellen Untersuchungen fand *Young* eine gleich hohe Inzidenz von Urothel-Papillomen bei Ileum- und Sigmoidozystoplastiken ^[268]. Da *Spencer et al* bei ihren Ileo- und Kolozystoplastiken keine Adenokarzinome fanden, wurde das Tiermodell von ihnen daraufhin als ungeeignet bewertet ^[223]. Interessanterweise befanden sich aber bei beiden Gruppen regelmäßig hyperplastische Läsionen an der ileo- bzw. kolovesikalen Anastomose ^[223,268].

Die hier ausgeführte Studie sollte Klarheit über die widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich des Tumorrisikos in kontinenten und inkontinenten Harnableitungen unter Verwendung von Ileum oder Kolon, auch beim Vergleich der tierexperimentellen mit den klinischen Daten, bringen. Um zuverlässigere Aussagen im Hinblick auf die unterschiedliche Tumorzinzen treffen zu können, und somit Hinweise auf eine mögliche chirurgische Prophylaxe zu erhalten, wurde ein Rattenmodell zur Simulation von Blasenaugmentationen und kontinenten Ersatzblasen unter Verwendung von sowohl Dünn- als auch Dickdarm benutzt. Desweiteren erhofften wir uns Hinweise darüber, ob die Inzidenz von Tumoren in kontinenten Ersatzblasen, in denen der möglicherweise promotorisch wirksame Urin eine längere Kontaktzeit zu den Nahtstellen hat, im Vergleich zur Ureterosigmoideostomie verändert ist.

1.3.1.2. Teil B: Studie zur Chemoprävention

Der in zahlreichen in vitro-, in vivo- und epidemiologischen Studien nachgewiesene protektive Effekt von non-steroidal-antiinflammatory drugs (NSAIDs) hinsichtlich der Darmtumorentstehung sollte in dem von *Crissey*, *Steele* und *Gittes* etablierten Tiermodell nachempfunden werden. Dies ist von besonderem Interesse, da die bisherigen Publikationen zur Darmtumorphylaxe mit Prostaglandinsynthese-Inhibitoren sich nicht speziell mit dem Problem der neoplastischen Veränderungen nach Harnableitung beschäftigten, sondern mit „herkömmlichen“ Kolontumoren ohne Harnableitung. Es gibt Hinweise auf Ähnlichkeiten hinsichtlich der Karzinogenese zwischen spontan bzw. im Tiermodell induzierten Kolontumoren und denen nach Harnableitung, insbesondere unter Berücksichtigung der Adenom-Karzinom-Sequenz ^[57]. Eine Übertragung der oben beschriebenen Ergebnisse darf aber nicht ohne weiteres erfolgen, sondern sollte wissenschaftlich fundiert werden. Um die hier bestehende Lücke zu schließen, wurde der zweite Teil der Doktorarbeit als Chemopräventiv-Studie durchgeführt. Aus zweierlei Gründen fiel die Wahl der NSAID auf Ibuprofen. Zum einen ist die Wirksamkeit von Ibuprofen in zahlreichen Studien belegt worden, zum anderen ist Ibuprofen weniger

toxisch als Indomethacin, Sulindac oder Piroxicam und führt zu weniger gastrointestinalen Blutungen als ASS ^[109,127,195].

In einer an Mäusen durchgeführten Untersuchung demonstrierte *Khoo*, daß Indomethacin durch Ibuprofen ersetzt werden kann ^[129]. Diese Schlußfolgerung wird durch *in vitro*- und *in vivo*-Studien gestützt ^[104,109,168,195].

Die Toxizität von Ibuprofen in therapeutisch wirksamer Dosierung ist geringer. Weder die von Indomethacin berichteten Nebenwirkungen, die von Hautausschlägen über Verwirrheitszustände und Tinnitus bis zu Magenulcera und Magenblutung reichen, noch die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Sulindac, die sich im Tierexperiment durch ausgeprägte Verwachsungen im Gastrointestinaltrakt bemerkbar machen, sind in diesem Ausmaß für Ibuprofen mitgeteilt worden ^[109,126,127,129,195].

1.3.2. Klinischer Teil

1.3.2.1. Datenerfassung von Harnableitungstumoren in isolierten Darmanteilen

Während über die Darmtumorentstehung nach Ureterosigmoideostomie seit 1929 publiziert wurde und zwischenzeitlich über 200 Kasuistiken existieren, sind bei den ab Mitte des letzten Jahrhunderts entwickelten Harnableitungsformen, insbesondere bei den immer häufiger angewandten kontinenten Formen, meist nur Einzelfallbeschreibungen in der Weltliteratur zu finden. Einige Übersichtsarbeiten sind veröffentlicht worden, allerdings befassen sich diese meist nur mit einer bestimmten Form der Harnableitung. So referierten *Gregoire*, *Fernandez Arjona*, *Golomb* und *Ulmer* ausschließlich über Tumoren nach Blasenaugmentationen ^[59,74,78,252]. Eine vollständige Übersicht über Harnableitungstumoren unter Verwendung isolierter Darmanteile bot die häufig zitierte Arbeit von *Filmer* und *Spencer* aus dem Jahre 1990, in der Conduit-Tumoren und Tumoren nach Blasenaugmentation mit Ileum oder Kolon betrachtet wurden ^[61]. Seitdem

sind aber zahlreiche neue Fallbeschreibungen, inzwischen auch in Pouches, Ileumneoblasen und Ileum-Harnleiterersatzten hinzugekommen.

Um die Inzidenzen und Latenzzeiten in den verschiedenen Harnableitungsformen abschätzen, vergleichen und das Tumorrisiko für die einzelnen Formen errechnen zu können, ist die globale und möglichst lückenlose Erfassung solcher Harnableitungstumoren einschließlich der klinischen Patientendaten erforderlich. Angesichts eines fehlenden Tumorregisters besteht zur Zeit nur die Möglichkeit einer vergleichenden Betrachtung solcher Tumoren durch Literaturrecherche.

In dieser Arbeit wurde eine Medline-Suche bis einschließlich April 2003 initiiert. Alle bis dahin publizierten Fallbeschreibungen bezüglich Neoplasien in Harnableitungen unter Verwendung isolierter Darmsegmente wurden ausgewertet. In der tabellarischen Auflistung und der statistischen Auswertung wurden nur jene Berichte berücksichtigt, in denen der Tumor als Folge der Harnableitungsoperation anzusehen ist. Fälle, in denen die zur Operation führende Grunderkrankung maligner Natur war, fanden nur dann eine Beachtung, wenn die in der Harnableitung aufgetretene Neoplasie nicht als Rezidiv des Ursprungstumors gewertet werden konnte. Erfasst wurden neben dem Erstautor das Jahr der Publikation, die Latenzzeit bis zum Auftreten des Tumors, die Histologie, die Lokalisation des Tumors, die zur Operation führende Diagnose (benigne versus maligne) und die Therapie des Harnableitungstumors. Aus den erhobenen Daten wurden die medianen Latenzzeiten für die verschiedenen Harnableitungstechniken, für kontinente und inkontinente Formen und für die Nutzung von Ileum und Kolon errechnet und miteinander verglichen.

Problematisch ist die Berücksichtigung von Patienten mit einer oder mehrerer malignen Vorerkrankungen, die nicht im direkten Zusammenhang mit der Harnableitung stehen und Patienten, die in der Vergangenheit eine Radiatio erhalten hatten. Bei Ihnen kann eine genetische Prädisposition oder auch ein sekundäres strahleninduziertes Karzinom nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Allerdings gehören Harnableitungstumoren nicht

zu den typischen strahleninduzierten Tumoren. Diese Patientendaten wurden in der tabellarischen und statistischen Auswertung berücksichtigt.

Benigne Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko einer Tumorentstehung beinhalten, wie zum Beispiel die Bilharziose, gingen dann in die Auswertung mit ein, wenn der in der Harnableitung entstandene Tumor aufgrund der Histologie nicht im Zusammenhang mit dieser Erkrankung zu stehen scheint. Im Fall der Bilharziose ist ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome bekannt ^[3,155,198]. Andere histologische Entitäten werden in dieser Arbeit ursächlich der Harnableitungsoperation zugeordnet. Aufgrund der bislang ungeklärten Situation für eine sekundäre Tumorentstehung nach urogenitaler Tuberkulose werden Fallbeschreibungen mit dieser Grunderkrankung, im Einklang mit bisherigen Veröffentlichungen, in der Auswertung und Statistik berücksichtigt und als Folge der Harnableitungsoperation angesehen.

1.4. Fragestellung

Aus den genannten Fakten über die Tumorentstehung nach verschiedenen Formen der Harnableitung unter Verwendung von Dünn- und Dickdarm ergaben sich folgende Fragestellungen für die vorliegende Arbeit:

1.4.1. Tierexperimentell

- Wie hoch ist die Tumorzinzidenz in Harnableitungen unter Verwendung von isolierten Segmenten von Dünn- und Dickdarm im Vergleich zu der Vesikosigmoideostomie im Rattenmodell, d.h. wie hoch ist das Tumorrisiko in mit Ileum und Kolon augmentierten Blasen im Vergleich zu dem nach Ureterosigmoideostomie?
- Eignet sich ein isoliertes Ileumsegment aufgrund eines geringeren Tumorrisikos besser als ein vergleichbares Kolonsegment für die Verwendung zur Harnableitung im

Tiermodell und läßt sich daraus auch eine Empfehlung für die Nutzung bestimmter Darmanteile zur chirurgischen Prophylaxe am Menschen ableiten?

- Läßt sich die Tumorinzidenz in Vesikosigmoideostomien im Rattenmodell durch die Applikation des nichtsteroidalen Antirheumatikums Ibuprofen beeinflussen und lassen sich daraus Empfehlungen für eine Chemoprävention nach Harnableitung am Menschen ableiten?

1.4.2. Klinisch

- Wie hoch ist die Tumorinzidenz und wie lange sind die Latenzzeiten in Harnableitungen unter Verwendung isolierter Darmsegmente in der Literatur im Vergleich zu Ureterosigmoideostomien?
- Sind nach Auswertung der Literatur Unterschiede bezüglich des Tumorrisikos oder der Latenzzeit zwischen kontinenten Harnableitungen und inkontinenten Formen unter Verwendung isolierter Darmsegmente erkennbar?
- Welche Faktoren spielen bei der Karzinogenese in Harnableitungen eine Rolle? Gibt es histologische Besonderheiten dieser Tumoren?
- Lassen sich nach Auswertung der Literaturdaten allgemeingültige Empfehlungen für die Durchführung der Nachsorge harnabgeleiteter Patienten formulieren?
- Können Empfehlungen für die Therapie primärer Harnableitungstumoren aus den Literaturdaten abgeleitet werden?

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere, Tierhaltung

Als Versuchstiere dienten ausschließlich weibliche Wistar-Ratten des Zuchtstammes Hannover (HsdBrL:WH), die von der Firma Harlan Winkelmann GmbH, Borcheln, in Spezial-Transportkartons bezogen wurden. Zu Versuchsbeginn wogen die Tiere zwischen 175 und 199 Gramm bei einem Alter von etwa 6 Wochen. Entsprechend der Randomisierung wurden die Tiere in vier Gruppen eingeteilt. Während sich präoperativ die Ratten zu zweit bis fünf in einen Käfig teilten, wurden sie postoperativ einzeln in Makrolon-Käfigen, Typ III, gehalten. Zweimal wöchentlich wurde das den Käfigboden bedeckende Weichholzgranulat (Altromin Tiereinstreu-Faser[®], Altromin GmbH, Lage) gewechselt. Futtermittel war die Haltungsdiät für Ratten und Mäuse der Firma Altromin GmbH, Lage. Die Zusammensetzung von Altromin 1324[®] schlüsselt sich wie folgt auf:

Inhaltsstoffe (prozentualer Gehalt):

Rohprotein	19,00%
Lysin	0,90%
Rohfett	4,00%
Rohfaser	6,00%
Rohasche	7,00%
Calcium	0,90%
Phosphor	0,70%

Zusatzstoffe je kg:

Vitamin A	15.000 IE
Vitamin D ₃	600 IE
Vitamin E	75 mg
Kupfer	5 mg

Ebenfalls ad libitum erhielten alle Tiere Trinkwasser, welches zur Vermeidung ascendierender Pyelonephritiden und perianaler Dermatitis entsprechend den Empfehlungen von *Crissey* und *Gittes* anfangs mit Geopen[®] orale (Pfizer Italiana S.p.A., Latina, Roma) und später mit Amoxypen[®] (Grünenthal GmbH, Stolberg) versetzt war [38,72]. Die Dosierung der Antibiotika wird in dem Unterkapitel „Nachbeobachtung der Versuchstiere“ beschrieben. Das Trinkwasser wurde zweimal (Randomisierungsgruppe 0,

-gruppe 2, -gruppe 3) bzw. dreimal (Randomisierungsgruppe 1) wöchentlich erneuert und die Flüssigkeitsaufnahme protokolliert, um eine Kontrolle über die aufgenommene Pharmakonmenge zu haben und sicherzustellen, daß therapeutische Dosen aufgenommen wurden. Die Tierhaltung entsprach den Standardbedingungen, d.h. einer Raumtemperatur von $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, einer relativen Luftfeuchtigkeit von $55 \pm 10\%$, sowie einem Tag/Nachtrhythmus von jeweils 12 Stunden.

2.2. Durchführung der Operation

2.2.1. Narkose

Präoperativ wurde den Ratten zwei Tage das Futter entzogen und stattdessen über das Trinkwasser Traubenzucker zugeführt, um den Darm möglichst stuhlfrei zu halten und somit das Risiko eines mechanischen Ileus an der Darmanastomose als auch die Peritonitisgefahr zu verringern.

Zur Einleitung der Narkose wurde den Tieren intraperitoneal ein Gemisch aus 0,05 ml Rompun[®] 2% (Wirkstoff: Xylazinhydrochlorid) der Firma Bayer AG, Leverkusen, und 0,25 ml Ketanest[®] 50 (Wirkstoff: Ketaminhydrochlorid) der Firma Parke-Davis GmbH, Berlin, sowie 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Bei Bedarf wurde den Ratten intraoperativ Narkotikum in den Peritonealraum nachgeträufelt. Die benötigte Narkotikummenge lag zwischen 0,5 und 1,2 ml des beschriebenen Gemisches pro Tier.

2.2.2. Operationstechniken

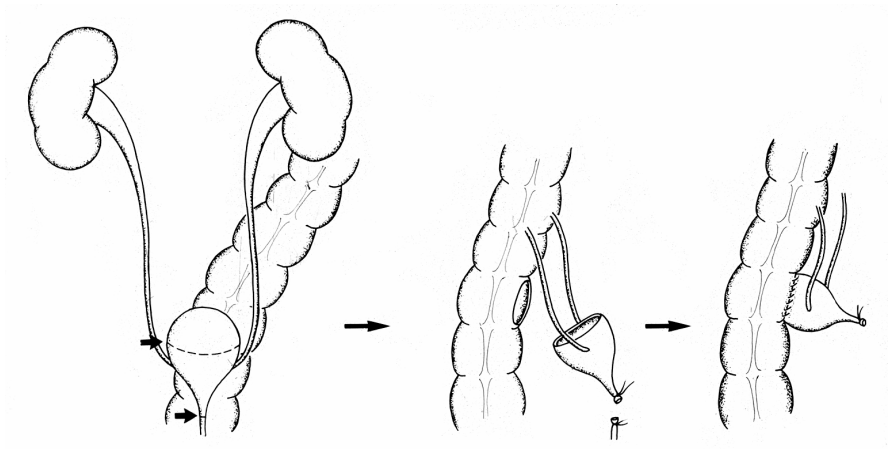
Nach Wirkungseintritt der Narkotika wurde den Versuchstieren von der Symphyse bis zum Sternum das Fell rasiert. Nachdem die Tiere auf einer steril abgedeckten Korkplatte, die die Auskühlung der Tiere vermindern sollte, mit Hilfe von Klebestreifen fixiert waren,

erfolgte eine Hautdesinfektion mit Kodan[®] tinktur forte (Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt). Die Operationen wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Zum Einsatz kamen sterilisierte Instrumente als auch sterile Handschuhe. Die Eröffnung des Bauchraumes erfolgte im Bereich der Linea alba.

2.2.2.1. Vesikosigmoideostomie

Die in diesem Tiermodell durchgeführte Vesikosigmoideostomie (VS) entspricht weitestgehend der von *Crissey* und *Gittes* beschriebenen ^[38,72] (Abb. 1, 2 a/b).

Abb. 1: OP-Technik Vesikosigmoideostomie (nach Crissey und Gittes).



Nach Eröffnung des Abdomens erfolgte die Verlagerung des Darmes in den oberen Bauchraum mit einer sterilen, mit NaCl getränkten Kompresse. Zur Darstellung der Urethra wurde das pelvine Fettgewebe seitwärts verlagert. Nun konnte die Harnröhre mit einer Augenpinzette stumpf unterfahren und das bindegewebige Septum zwischen Vagina und Urethra auf einer Länge von ca. 10 mm durchtrennt werden. Die Urethra wurde freipräpariert und zwischen zwei Ligaturen durchtrennt. Die obere Ligatur befand sich ca.

5 mm unterhalb des Blasentrigonums, während die untere Ligatur soweit wie möglich distal gesetzt wurde. Als Fadenmaterial fand hier Dexon® 4-0 der Firma B. Braun-Dexon GmbH, Spangenberg, Anwendung. Anschließend konnte mit dem Abpräparieren der Blase von Vagina bzw. Uterus begonnen werden. Als Haltestrukturen fungierten nach der Mobilisierung der Blase die beiden Ureteren und die sie begleitenden Gefäße. In das knapp kranial und dorsal der Bifurkatio uteri liegende Sigma wurde eine ca. 6 mm große Längsinzision vorgenommen und ein stuhlfreies Segment geschaffen, falls dieses trotz Flüssignahrung noch nicht vorhanden war. Nun konnte der Blasendom etwa 6 – 8 mm oberhalb des Trigonums reseziert und anschließend die Restblase durch eine fortlaufenden Naht mit PDS II 6-0 der Firma Ethicon GmbH & Co KG, Norderstedt, an die Öffnung der vorderen Sigmawand adaptiert werden, so daß eine End-zu-Seit Anastomisierung stattfand. Der Urin lief somit über die Ureteren in das Sigma ab, um anschließend als Stuhl-Urin-Gemisch abgesondert zu werden.

Abb. 2a/b: Vesikosigmoideostomie.



a. Freipräparierte und cranial bereits ligierte Urethra mit vorgelegtem distalem Ligaturfaden.



b. Proximal des Uterus bicornis eröffnetes Sigma, caudal davon Blase nach Blasendomresektion.

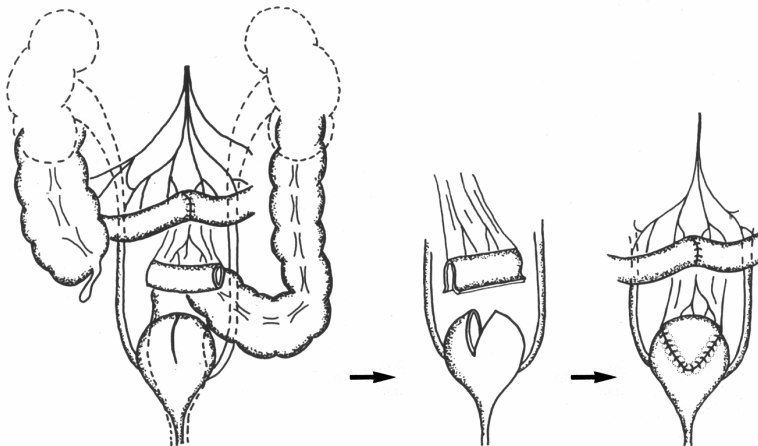
Intra- und postoperativ erhielten die Tiere Volumenersatz durch intraperitoneales Einträufeln von physiologischer Kochsalzlösung. Zum Abschluß erfolgte die Reposition

des in den Thoraxraum verlagerten Darmes und eine fortlaufende Muskelnahrt mit Polysorb 3-0 der Firma Auto Suture Deutschland GmbH, Tönisvorst. Das gleiche Nahtmaterial fand bei der in Einzelknopftechnik ausgeführten Hautnaht Anwendung. Mit dieser VS wurden die 15 Ratten der Randomisierungsgruppe 0 (Kontrollgruppe), als auch die 42 Wistar-Ratten der Gruppe 1 (Ibuprofengruppe) operativ versorgt.

2.2.2.2. Blasenaugmentation mit Ileum (Ileozystoplastik)

Bei 44 Hannover:Wistar Ratten (Han:Wist-Ratten) wurde eine Ileozystoplastik (IZP) durchgeführt (Abb.3, 4 a/b).

Abb. 3: OP-Technik Ileozystoplastik (IZP).



Nachdem das Abdomen eröffnet war, wurde der Darm aus dem Bauchraum auf eine quer über den Thorax mit NaCl befeuchtete Kompresse gelegt. Es erfolgte eine Begutachtung des Darmes und der Gefäßarkaden, um anschließend ein Ileum-Segment mit dazugehörigem Gefäßstiel auszuwählen. Bei der Auswahl wurde stets darauf geachtet, daß

das zu isolierende Darmsegment nicht weiter als 4 – 5 cm von der Einmündung des Ileums in den Blinddarm lokalisiert war. Nach Isolation des Mesenterialgefäßstiels konnte nun das ca. 8 – 10 mm großes Ileumstück aus der Kontinuität des Darmes herausgelöst werden. War eine Stuhlleere des Darmes trotz der präoperativen Diät nicht erreicht worden, so entstanden nun stuhlfreie Darmabschnitte durch vorsichtiges Abrollen von Wattestäbchen. Durch Kompression konnten Blutungsquellen stets gestoppt werden. Die Reanastomisierung des Darms fand in Einzelknopf-Instrumentennaht-Technik mit PDS II 6-0 Nahtmaterial (Ethicon, Norderstedt) statt. Nach antimesenterialer Spaltung des isolierten Ileum-Segmentes ergab sich ein rechteckiges Darmstück. Die Blase wurde längs in der Mediansagittalebene ca. 4 – 5 mm tief gespalten, so daß der Ileum-Patch mittels fortlaufender Naht (PDS II 6-0, Ethicon, Norderstedt) eingepaßt werden konnte, wobei zuvor die Ecken des Patches abgerundet wurden. Nach Überprüfung der Blasenananastomose auf Dichtheit durch Einschieben eines Venenverweilkatheters (\varnothing 0,8 mm) in die Urethra, Einspritzen von NaCl in Urethra und Blase sowie Rückverlagerung des Darmes in die Abdominalhöhle, konnte der Eingriff entsprechend der schon oben beschriebenen Vorgehensweise beendet werden.

Abb. 4a/b: Ileozystoplastik.



a. Isoliertes Ileumsegment mit Gefäßstiel.



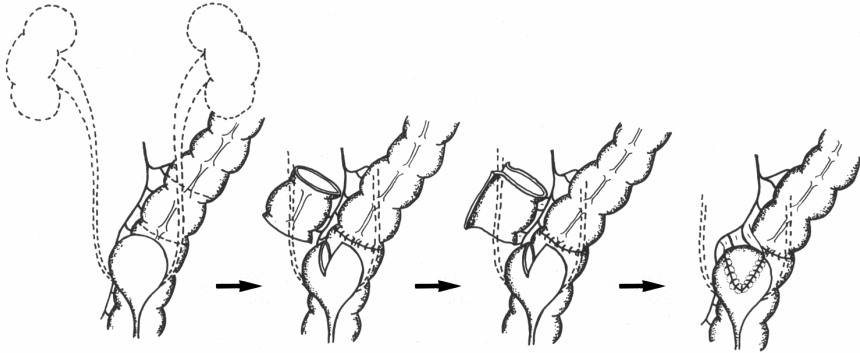
b. Fertige Ileozystoplastik mit in die Blase eingenähtem Ileumpatch.

Die Austrocknung des aus dem Körper verlagerten Darmes wurde durch häufiges Beträufeln mit physiologischer Kochsalzlösung verhindert. Der Urin der auf diese Weise operierten Versuchstiere lief also über den physiologischen Weg ab. Diese hier dargestellte IZP sollte als Modell sowohl für kontinente orthotope Blasenersatztechniken unter Verwendung von Ileum als auch für Ileozystoplastiken fungieren. In der beschriebenen Technik wurden die Tiere der Randomisierungsgruppe 3 operiert.

2.2.2.3. **Blasenaugmentation mit Sigma (Sigmazystoplastik)**

Die Blasenplastik unter Verwendung von Kolon sigmoideum (SZP) wurde bei 43 Ratten durchgeführt (Abb. 5, 6 a/b).

Abb. 5: OP-Technik Sigmazystoplastik (SZP).



Der Ablauf dieser Operation war durch die fehlende Verlagerung des Darmes aus dem Körper vereinfacht. Es wurde mittels einer sterilen Kompresse, ähnlich wie bei der VS, der Darm kranialwärts geschoben, um ein freies Operationsfeld zu schaffen. Entsprechend der Isolierung des Ileum-Patches erfolgte hier die Isolation eines 8 – 10 mm großen Sigma-Darmsegmentes aus dem Teil des Kolons, der direkt kraniodorsal des Corpus uteri

verläuft. Zur Versorgung des Patches wurden jeweils zwei Gefäße des Mesosigma mitisoliert. Das weitere technische Vorgehen entsprach der Ileum-Augmentation: Reanastomisierung des Darmes in Einzelknopfnah, Längsspaltung der Blase, Einnähen des antimesenterial gespaltenen Sigma-Segmentes mit fortlaufender Naht und anschließende Prüfung des Reservoirs auf Dichtheit mittels Katheterisierens der Urethra. Der Urinfluß entsprach auch in diesem Modell dem physiologischen Weg. Es sollte sowohl Kolozystoplastiken als auch kontinente Harnableitungstechniken unter Verwendung von Kolon, wie z.B. orthotope Ersatzblasen oder katheterisierbare Pouches (z.B. Mainz Pouch), simulieren. Mit der SZP wurden die Tiere der Randomisierungsgruppe 2 operativ versorgt.

Abb. 6 a/b: Sigmazystoplastik.



a. Isoliertes und antimesenterial gespaltenes Sigma-Segment.



b. Wiederhergestellte Darmkontinuität, fertige Sigmazystoplastik.

2.2.2.4. **Komplikationen und Ausfälle**

Intra- bzw. perioperativ, d.h. innerhalb der ersten Woche nach dem Eingriff, verstarben 21 Tiere (12,4%), 4 Tiere (2,4%) starben zu einem späteren Zeitpunkt. Dies entspricht einer perioperativen Mortalität von 12,4% (21/169) bzw. einer „erweiterten“ perioperativen

Mortalität von rund 14,8% (25/169).

Die Todesursachen, soweit durch Autopsie feststellbar, sind in Tabelle 1 aufgeführt. 11 Tiere (6,5%) verstarben trotz der Verwendung üblicher Dosen ^[132] an einer relativen Überdosierung des Narkosemittels, welches zu Beginn der Versuchsreihe höher dosiert wurde. 3 Tiere (1,8%) kamen durch die Folgen eines mechanischen Ileus zu Tode, bei 3 weiteren (1,8%) wurden bei der Autopsie intraabdominell Blutkoagel gefunden, was Rückschlüsse auf Blutungen im Bauchraum zuließ. Bei 1 Ratte (0,6%) war eine Darmnahtinsuffizienz die Todesursache, in drei Fällen (1,8%) blieb die Todesursache unklar. Ein blutendes Magenulkus führte den Tod eines Versuchstieres herbei (0,6%), während 3 weitere Tiere (1,8%) getötet wurden, da zweimal eine operative Komplikation (einseitige Ureterdurchtrennung, Urethradurchtrennung bei Ileum-Augmentation) und einmal ein präoperativ vorhandener Blasenstein mit beidseits massiv dilatierten Ureteren die Berücksichtigung der Tiere bei der Bewertung nicht zuließ. Die 4 später verstorbenen Han:Wist-Ratten gehörten in die Kategorien „unklare Todesursache“ (zweimal), „mechanischer Ileus“ und „blutendes Magenulkus“. Die bis hierher aufgeführten 25 Tiere wurden durch in gleicher Weise operierte Han:Wist-Ratten ersetzt, sodaß sich die Zahl der für die Langzeitbeobachtung zur Verfügung stehenden Tiere nicht änderte.

Tab. 1: Todesursachen und Anzahl der vorzeitig aus dem Versuch ausgeschiedenen Tiere.

Narkosetod	12 (6,9%)
Ileus	3 (1,8%)
intraabdominelle Blutung	3 (1,8%)
unklare Todesursache	3 (1,8%)
Nahtinsuffizienz	1 (0,6%)
Blutendes Magenulkus	1 (0,6%)
Tötung a) intraoperative technische Komplikation	2 (1,2%)
b) präoperativ Blasenstein, Hydronephrose bds.	1 (0,6%)
Gesamt	25 (14,8%)

Beherrschbare Komplikationen traten bei 5 Tieren intra- bzw. postoperativ auf. Zum einen konnte bei 3 ileusverdächtigen Versuchstieren erfolgreich eine Relaparotomie

durchgeführt werden. Bei zwei Tieren erfolgte eine Resektion der Darmanastomose und eine erneute End-zu-End Anastomisierung, bei einem zusätzlich ein erneuter Verschluss der Blasen-Darm-Anastomose. Bei der anderen Ratte wurde das Sigma längs inzidiert, der Darm entleert und anschließend mit einer fortlaufenden Naht (PDS II 6-0, Ethicon, Norderstedt) wieder verschlossen. Desweiteren wurde bei der Mobilisierung der Blase einer Ratte der Blasenboden angeritzt, konnte aber mit fortlaufender PDS-Naht wieder abgedichtet werden. Bei einer Han:Wist-Ratte mußte die Bauchnaht erneut geschlossen werden, nachdem diese von der Ratte aufgebissen wurde.

2.3. Nachbeobachtung der Versuchstiere

Nach Beendigung der Operation wurden die Tiere für einen Tag in einen Makrolon Käfig, Typ II, gesetzt, der mit Papier ausgelegt war. Hierdurch sollte eine Aspiration des Weichholzgranulates verhindert werden.

Während der gesamten Lebenszeit erhielten alle Tiere eine Antibiotika-Therapie, um sowohl einer Pyelonephritis als auch einer perianalen Dermatitis vorzubeugen. Anfangs wurde den Tieren Geopen® Orale (Pfizer Italiana S.p.A., Latina, Roma) in einer Dosierung von einer Tablette à 500 mg/3 l Trinkwasser (1 Tablette enthält 500 mg Carbenicillin-Indanyl entsprechend 382 mg Carbenicillin) verabreicht, später dann Amoxypen® 1 g (Grünenthal GmbH, Stolberg) in einer Dosierung von einer Tablette à 1000 mg/5 l Trinkwasser (1 Tablette enthält 1148 mg Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 1000 mg Amoxicillin). Die Tabletten wurden zunächst in einem Mörser mit einem Stößel pulverisiert, um anschließend unter ständigem Rühren mit Hilfe eines Magnetrührgerätes in warmem Leitungswasser gelöst zu werden. Die durchschnittlich aufgenommene Antibiotikamenge betrug 8,4 (range 6,6 – 9,9 mg/d) in der Gruppe 0, 9,51 mg/d (range 7,2 – 12,44 mg/d) in Gruppe 1, 4,85 mg/d (range 4,03 – 7,24 mg/d) in Gruppe 2 und 4,84 mg/d (range 3,43 – 6,27 mg/d) in Gruppe 3.

Die Gruppe 1 (Ibuprofengruppe) erhielt zusätzlich Ibuprofen-Lysinsalz, welches von der

Firma Merckle GmbH, Blaubeuren, zur Verfügung gestellt wurde, in einer Dosierung von 500 mg/1 l Trinkwasser (entsprechend 292,6 mg Ibuprofen). In einem 5 l-Kolben wurde das mit einer Elektrowaage abgewogene Ibuprofen-Lysinsalz in der Antibiotikallösung solviert. Anhand der protokollierten Flüssigkeitsaufnahme und der Wirkstoffkonzentration im Trinkwasser konnte der Nachweis der Zuführung therapeutisch wirksamer Dosen erbracht werden. Die durchschnittlich aufgenommene Ibuprofendosis lag bei $13,92 \pm 1,9$ mg/d (range 10,53 – 18,2 mg/d). Die Trinklösungen wurden in der Ibuprofengruppe dreimal wöchentlich erneuert, in den anderen Gruppen zweimal wöchentlich. Hierbei wurde über jede Ratte Buch über die aufgenommene Flüssigkeitsmenge geführt und die Flaschen vor der erneuten Füllung gespült.

Der Allgemeinzustand der Han:Wist-Ratten wurde täglich kontrolliert. Im Mittel betrug die Nachbeobachtungszeit der Tiere $363,5 \pm 24,54$ Tage (range 200 – 382 d).

2.4. Gewinnung biologischen Materials zur histologischen Aufarbeitung

2.4.1. Tötung der Versuchstiere

52 Wochen postoperativ wurden die Tiere erneut mit einem Gemisch aus Rompun[®] und Ketanest[®] narkotisiert (siehe Kapitel 2.2.1). Nach Fixation der Tiere mit Hilfe von Klebestreifen auf einer Korkplatte wurde das Herz intercostal-transthorakal mit einer Kanüle anpunktiert und ca. 10 ml Blut für weitere Untersuchungen, die nicht Bestandteil dieser Arbeit sind, entnommen. Die Blutentnahme führte zu einem letal wirkenden Blutverlust bzw. Volumenmangel unter Narkose.

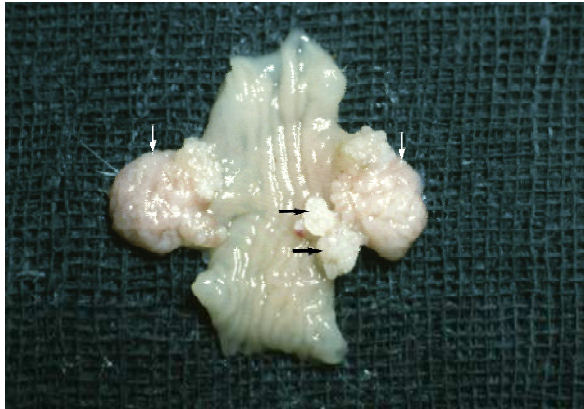
Moribunde Tiere wurden ebenfalls getötet. Dies war erforderlich, um einer Autolyse vorzubeugen. Für die Langzeitbeobachtung und statistische Auswertung standen 144 Versuchstiere zur Verfügung.

2.4.2.

Organ- und Präparateentnahme

Nach der Herbeiführung des Todes wurde der Abdominalraum der Tiere eröffnet und die Adhäsionen gelöst. Anschließend fand die Entnahme der Blasen-Darm-Anastomose bzw. der Blase mitsamt des Patches für die pathohistologische Untersuchung statt.

Abb.7: Präparat nach Vesikosigmoideostomie vor Formalinfixierung. Weiße Pfeile: Blasenanteile. Schwarze Pfeile: Adenom an der urointestinalen Anastomose.



In den Gruppen 0 und 1 wurde die Sigma-Kontinuität ca. 10 mm ober- und unterhalb der Anastomosenstelle der Restblase unterbrochen, die Gefäße und Ureteren blasennah durchtrennt, um nun das Darmsegment en bloc zu entnehmen. Das isolierte Stück wurde median in Längsrichtung gespalten, sodaß die Blasenanteile links und rechts der Sigmaschleimhaut zu liegen kamen (Abb. 7). Der Gewebslappen wurde mit Hilfe von feinen Kanülen (26 Gauge, 1/2'', Terumo, Leuven, Belgien) auf ein 2 x 3 cm großes Stück Pappe die Schleimhaut nach außen zeigend aufgespannt und in einem beschrifteten Szintillationsgefäß in 4%iger Formalinlösung fixiert. Bei den Blasen-Augmentationen mit Ileum bzw. Sigma (Gruppen 3 und 2) fand eine entsprechende Entnahme statt. Hier wurde nach Gefäß-, Ureter- und Urethradurchtrennung die Blase inklusive Patch entnommen und längs vom Blasenboden bis zum Scheitel, der jeweils von Darmgewebe gebildet wurde,

gespalten (Abb. 8). Nach dem Aufspannen des erhaltenen Gewebstückes erfolgte die Asservierung in der schon beschriebenen Weise.

Neben den paraaortalen Lymphknoten, die bei makroskopisch sichtbarem Tumorbefall mitentfernt wurden, entnahmen wir auch die Leber, beide Nieren als auch die Lunge, um in histologischen Schnitten nach Begleiterkrankungen und Metastasenbefall zu fahnden. Nach Durchtrennung der Gefäßstiele erfolgte die stumpfe Herauslösung und Asservierung in mit 4%iger Formalinlösung gefüllten Versandflaschen (100ml) der Firma Sarstedt, Nümbrecht.

Abb.8: Präparat nach Zystoplastik vor Formalinfixierung. Weißer Pfeil: Darmpatch. Roter Pfeil: Blase.



2.5. Histopathologische Untersuchungen

2.5.1. Problematik

Angeichts divergierender und nur schwer vergleichbarer Ergebnisse, die nach histopathologischer Begutachtung von Präparaten nach Harnableitung in Ratten durch mehrere Pathologen erhoben wurden ^[41], erschien es notwendig, mit der Problematik

vertrauten Pathologen die Beurteilung der entnommenen Präparate zu überlassen.

Die histopathologische Befundung der formalinfixierten Präparate erfolgte durch Dr. F. Amelung von der Abteilung für Histopathologie und pathomorphologische Dokumentation des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg. Eine Zweitbefundung erfolgte durch Prof. Dr. R. Waldherr, Heidelberg. Beide Pathologen waren in frühere Studien unserer Arbeitsgruppe einbezogen und in der Beurteilung von Veränderungen an der urointestinalen Anastomose in Ratten erfahren. Somit war sichergestellt, daß wir zu den früheren Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse erhielten.

2.5.2. Histologische Aufarbeitung und Beurteilung

Die formalinfixierten Präparate wurden nach Entwässerung durch eine Alkoholreihe, Paraffineinbettung und anschließendes Anfertigen von herkömmlichen Stufenschnitten auf Objektträger aufgebracht und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt.

Es erfolgte eine lichtmikroskopische Beurteilung durch zwei voneinander unabhängigen Pathologen (s.o.).

3. Ergebnisse

3.1. Mortalität und Überlebenszeit

Die perioperative Mortalität betrug 21/169 (12,4%), 4 weitere Tiere (2,4%) verstarben zu einem späteren Zeitpunkt. Dies entspricht einer „erweiterten“ perioperativen Mortalität von 14,8% (25/169). Diese Tiere gingen nicht in die Auswertung bezüglich der Tumorinzidenz mit ein.

Moribunde Tiere wurden, um einer Autolyse zuvorzukommen, getötet. Es handelte sich um 5/169 (3,0%) der Tiere, alle der Ibuprofengruppe entstammend. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Tiere betrug $264,4 \pm 58,7$ Tage (range 200 – 326 d). Die Ursache des körperlichen Zerfalls war einmal ein blutendes Magenulkus, einmal ein Ileus und dreimal eine Pyonephrose bei beidseitiger Hydronephrose, in einem Fall mit zusätzlicher Steinbildung und ausgedehnter konsekutiver Parenchymnekrose. Diese Tiere gingen in die Auswertung bezüglich der Tumorinzidenz mit ein.

Die globale, zeitunabhängige Mortalität – d.h. spontan verstorbene und moribund getötete Tiere – betrug 16,7% (3/18) in der Kontrollgruppe (Gruppe 0), 26% (13/50) in der Ibuprofengruppe (Gruppe 1), 17,3% (9/52) in der mit Sigma augmentierten Gruppe (Gruppe 2) und 10,2% (5/49) in der mit Ileum augmentierten Gruppe (Gruppe 3).

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei den Tieren der Gruppe 0 (VS) $367,5 \pm 7,2$ Tage (range 357 – 378 d), in Gruppe 1 (VS + Ibu) $355 \pm 43,9$ Tage (range 200 – 382 d), in Gruppe 2 (SZP) $365,6 \pm 4,4$ Tage (range 359 – 375 d) und in Gruppe 3 (IZP) $368,3 \pm 4,7$ Tage (range 361 – 377 d).

3.2. Tumorinzidenz und histologische Befunde

3.2.1. Tumorinzidenz

Bezüglich der Tumorinzidenz konnten 144 Tiere ausgewertet werden. Die aufgetretenen Tumoren nach Harnableitung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tab. 2: Tumorfrequenz in den Tieren nach Harnableitungen. VS = Vesikosigmoideostomie, SZP = Sigma-Zystoplastik, IZP = Ileozystoplastik. Gruppe 0 = VS (Kontrolle), Gruppe 1 = VS + Ibuprofen, Gruppe 2 = SZP, Gruppe 3 = IZP.

	VS (Gruppe 0) n=15	VS (Gruppe 1) n=42	SZP (Gruppe2) n=43	IZP (Gruppe 3) n=44	Gesamt n=144
Adeno-Ca	0	0	0	0	0
Urothel-Ca	0	0	0	0	0
Adenom	0	1 (2,4%)	1 (2,3%)	0	2 (1,4%)
Urothelpapillom (gesamt)	12 (80%)	33 (78,6%)	5 (11,6%)	2 (4,5%)	52 (36,1%)
Urothelpapillom Mit Metaplasie	6 (40%)	19 (45,2%)	0	0	25 (17,4%)

Maligne Tumoren (Adenokarzinome oder Urothelkarzinome) wurden – entgegen den Erwartungen – in keiner der Versuchsgruppen gefunden. Ein statistischer Vergleich ist daher nicht möglich.

Die nachgewiesenen benignen Tumoren waren in zwei Fällen Adenome an der urointestinalen Grenzfläche, eines davon in der Ibuprofengruppe (Gruppe 1, Abb.9), das andere in der mit Sigma augmentierten Gruppe (Gruppe 2). Die Häufigkeit des Auftretens eines Adenoms war mit 1/42 (2,4%) in Gruppe 1 und 1/43 (2,3%) in Gruppe 2 auch im Vergleich zu den anderen Gruppen statistisch nicht signifikant.

Urothelpapillome konnten häufig an der urointestinalen Anastomose gefunden werden. Bei insgesamt 52/144 Tieren (36,1%) waren urotheliale Papillome nachweisbar, am häufigsten bei den vesikosigmoideostomierten Tieren der Gruppe 0 mit 12/15 (80%) und bei den Tieren, die zusätzlich Ibuprofen im Trinkwasser erhielten (Gruppe 1) mit 33/42 (78,6%). Eine Plattenepithelmetaplasie der Urothelpapillome als Zeichen der chronischen Irritation

fanden sich bei 6/15 (40%) der Tiere in Gruppe 0 und bei 19/42 (45,2%) der Tiere in Gruppe 1.

Abb.9. Adenom (schwarze Pfeile) nach Vesikosigmoideostomie.



Im Gegensatz dazu trat bei den mit Sigma augmentierten Ratten (Gruppe 2) in 5/43 (11,6%) bzw. bei den mit Ileum augmentierten Tieren (Gruppe 3) in 2/44 (4,5%) Fällen ein Urothelpapillom auf. Eine Metaplasie war in beiden Gruppen nicht zu verifizieren.

Die Bedeutung von Urothelpapillomen als per definitionem benigne Veränderung an der urointestinalen Grenzfläche ist bislang ungeklärt, kann also nicht zwangsläufig als Präkanzerose gewertet werden. Zusätzlich ist der Übergang von einer Urothelhyperplasie zum Papillom fließend und die Zuordnung durch die Pathologen individuell divergierend. Aus diesem Grund wird auf eine statistische Angabe, die einer Überbewertung der histologischen Veränderungen Vorschub leisten und eine falsche Signifikanz vortäuschen würde, verzichtet.

Die nicht an der urointestinalen Anastomose lokalisierten Tumoren waren in der Gruppe 3 jeweils ein Fibroadenom der Mamma, ein Hämangiom der Leber und ein benignes multizystisches Cholangiom. Darüberhinaus war bei einem Tier der Gruppe 1 ebenfalls ein

multizystisches Cholangiom nachweisbar. Im Nierenbecken bzw. in den Nierenkelchen traten bei vier Tieren, dreimal der Gruppe 1 und einmal der Gruppe 0 zugehörig, urotheliale Papillome auf. Maligne Tumoren, Lymphome oder Metastasen waren bei keinem der 144 Versuchstiere zu finden.

3.2.2. Histologie an der urointestinalen Grenzfläche

Makroskopisch konnten an der Darm-Blasen-Grenzflächen häufig z.T. multiple polypöse Veränderungen gesehen werden, die dem geäußerten Verdacht auf einen malignen Tumor bei der histologischen Untersuchung nicht standhielten. Alle makroskopisch verdächtigen Bezirke erwiesen sich entweder als Urothelpapillome oder als entzündlich-hyperplastische Veränderungen. In nahezu allen Präparaten der Versuchstiere, gleich welcher Gruppe sie entstammten, waren lichtmikroskopisch deutliche Proliferationstendenzen im Bereich der Anastomose zu sehen. Zum Teil waren Zysten nachweisbar, in seltenen Fällen Abszesse. Das Urothel der Harnblase wies bei nahezu allen Tieren eine zumindest leichte, meist jedoch eine mäßige bis schwere Hyperplasie auf. Die Submucosa der Harnblase war entzündlich infiltriert und regelmäßig verstärkt fibrosiert.

In den der Anastomose benachbarten Darmanteilen der Tiere, die eine Vesikosigmoideostomie erhielten, zeigte sich eine gesteigerte Proliferationstendenz, z.T. mit Zelldysplasie.

3.2.3. Sektionsergebnisse

Die histologische Aufarbeitung der bei den Sektionen routinemäßig entnommenen Organen ist in Tabelle 3 dargestellt. Ausgenommen sind die in den vorigen Kapiteln beschriebenen Veränderungen im Bereich der urointestinalen Anastomose.

Die häufigsten Befunde waren bronchopneumonische Infiltrate bei 138 (95,8%), lymphozytäre Infiltrate der Leber bei 102 (70,8%), Nierenzysten bei 80 (55,6%) und ein Lungenemphysem bei 32 (22,2%) der 144 auswertbaren Tiere. Pyelonephritiden traten bei 60 (41,7%) Ratten auf, Tiere mit Vesikosigmoideostomie der Gruppen 0 und 1 waren mit 10/15 (66,7%) bzw. 39/42 (92,9%) häufiger betroffen als die mit Ileum augmentierten und Sigma augmentierten Tiere mit 8/44 (18,2%) bzw. 3/43 (7%). 15 Tiere aus den Gruppen 0 und 1 wiesen eine Pyonephrose auf (13,3% bzw. 31%). 24 (16,7%) aller Ratten mit einer Pyelonephritis hatten konsekutive Parenchymnarben, wobei die Tiere der Ibuprofengruppe mit 21/42 (50%) und die Tiere mit Vesikosigmoideostomie ohne anschließende Ibuprofentherapie mit 2/15 (13,3%) häufiger betroffen waren, bei einem Tier (0,7%) war das Endstadium einer einseitigen Schrumpfniere erreicht. Eine Nephro- bzw. Urolithiasis konnte bei 7 (4,9%) der Tiere gesichert werden, die Steinanalyse ergab bei allen Konkrementen eine Zusammensetzung aus Apatit (Kalziumphosphat) und Struvit (Magnesium-Ammoniumphosphat) in unterschiedlichen Anteilen.

	VS (Gruppe 0) n=15	VS (Gruppe 1) n=42	SZP (Gruppe 2) n=43	IZP (Gruppe 3) n=44	Gesamt n=144
Niere:					
Pyelonephritis	10 (66,7%)	39 (92,9%)	3 (7%)	8 (18,2%)	60 (41,7%)
davon: abszedierend	0	6 (14,3%)	0	0	6 (4,2%)
Pyonephrose	2 (13,3%)	13 (31%)	0	0	15 (10,4%)
Parenchymnarben	2 (13,3%)	21 (50%)	0	1 (2,3%)	24 (16,7%)
Schrumpfniere	0	1 (2,4%)	0	0	1 (0,7%)
Hydronephrose	1 (6,7%)	5 (12%)	4 (9,3%)	2 (4,5%)	12 (8,3%)
Nephro-/Urolithiasis	1 (6,7%)	4 (9,5%)	0	2 (4,5%)	7 (4,9%)
Nierenbecken-/Kelchpapillom	1 (6,7%)	3 (7,1%)	0	0	3 (2,1%)
Nierenzysten	9 (60%)	11 (26,2%)	29 (67,4%)	31 (70,5%)	80 (55,6%)
Lunge:					
Bronchopneumonische Infiltrate	14 (93,3%)	42 (100%)	41 (95,4%)	41 (93,2%)	138 (95,8%)
davon: Pneumonie	0	2 (4,8%)	1 (2,3%)	0	3 (2,1%)
Emphysem	2 (13,3%)	8 (19%)	10 (23,3%)	12 (27,3%)	32 (22,2%)
Atelektase	0	2 (4,8%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	4 (2,8%)
Leber:					
Lymphozytäre Infiltrate	8 (53,4%)	34 (81%)	26 (60,5%)	34 (77,3%)	102 (70,8%)
Multizyst. Cholangiom	0	1 (2,4%)	0	1 (2,3%)	2 (1,4%)
Hämangiom	0	0	0	1 (2,3%)	1 (0,7%)

Tab. 3: Routinehistologie der bei den Sektionen entnommenen Organe mit Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeit.

4. Diskussion

4.1. Tumorentstehung in verschiedenen Formen der Harnableitung

4.1.1. Inzidenz und Latenzzeiten nach Ureterosigmoideostomie

Nachdem *Hammer* 1929 als erster über die Entstehung eines Adenokarzinoms 10 Jahre nach Harnableitung mittels Vesikosigmoideostomie veröffentlichte, folgten erst ab 1948 erneut Berichte über Neoplasien nach Harnableitung über eine Vesiko- bzw. – nach Entwicklung der besseren Anastomosentechnik – einer Ureterosigmoideostomie ^[85]. Bereits vor 5 Jahren waren über 200 Kasuistiken veröffentlicht worden, wobei bis auf wenige Ausnahmen die benignen und malignen Tumoren stets an der urokolonischen Anastomose entstanden. Die Darmtumorentstehung nach Harnableitung ist heutzutage eine weltweite akzeptierte Spätkomplikation nach Ureterosigmoideostomie. Histologisch handelt es sich bei den benignen Tumoren in erster Linie um Adenome, bei den malignen Neoplasien um Adenokarzinome. Nur in Einzelfällen konnten mit abnehmender Häufigkeit Siegelringzellkarzinome ^[31,206,221], entdifferenzierte Karzinome ^[117], Urothelkarzinome ^[100,236] und ein Lymphom ^[117] histologisch gesichert werden. Wichtig vor der Bewertung solcher Fallberichte ist die Berücksichtigung der zur Operation führenden Grunderkrankung, denn ein an der urokolonischen Anastomose auftretendes Urothelkarzinom kann auch ein Rezidiv eines primär zur Operation führenden Urothelkarzinoms sein. Die weltweit häufigste Indikation der Ureterosigmoideostomie war die Blasenekstrophie bei Kindern, die heutzutage weiterhin dann Anwendung findet, wenn ein primärer Verschluß mit einer Blasenhalsrekonstruktion nicht möglich ist oder eine schwere Inkontinenz bestehen bleibt ^[136,260]. Die Anzahl der nach Ureterosigmoideostomie aufgetretenen Neoplasien ist sicher noch größer. Dies ist im wesentlichen auf eine nicht abschätzbare Zahl von unveröffentlichten Fällen zurückzuführen. Patienten, die an einem

unerkannten Anastomosentumor verstorben sind, dürften angesichts frühzeitig auftretender klinischer Symptome durch Ureterobstruktion allenfalls eine geringe Dunkelziffer ausmachen.

Von verschiedenen Autoren wurde eine durchschnittliche Latenzzeit von 20 – 26 Jahren bis zur Entstehung einer Neoplasie nach Ureterosigmoideostomie angegeben, wobei die malignen Veränderungen im allgemeinen später als die benignen auftraten ^[6,89,106,136]. Diese Angaben decken sich mit früheren Berechnungen unserer Arbeitsgruppe, die für Adenome eine mediane Latenzzeit von 20 Jahren (range 2 – 48) und für Adenokarzinome eine median Latenzzeit von 26 Jahren (range 6 – 54) ergaben ^[120,122]. Die unterschiedlich langen Latenzzeiten bei der Entstehung benigner bzw. maligner Tumore können Ausdruck eines Prozesses sein, der über morphologisch definierte Zwischenstadien zum invasiven Karzinom führt, entsprechend der für Kolorektale-Karzinome geltenden Adenom-Karzinom-Sequenz.

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Kolonkarzinom nach Ureterosigmoideostomie zu erkranken, wird in der Literatur mit einem gegenüber der Normalbevölkerung bis zu 550fach erhöhtem Risiko angegeben ^[253,261]. Gegenüber der Gesamtbevölkerung im Alter ≤ 25 Jahren wird das Risiko von wegen Blasenektrophie behandelten Patienten sogar auf bis zu 7000-mal erhöht eingeschätzt. *Kälble* errechnete für das Patientengut der Universitätsklinik Heidelberg von 1942 bis 1987 eine Inzidenz von 238,5 pro 100.000 Patientenjahren ^[117]. Dies entspricht in der Altersgruppe der 25 – 30-jährigen einem 265 – 477fach erhöhtem Karzinomrisiko gegenüber der Normalpopulation verglichen mit der Krebsstatistik der Bundesländer Hamburg und Saarland aus dem Jahr 1987. Für die Altersgruppe der 55 – 60-jährigen und die 65– 70-jährigen war das Kolonkarzinomrisiko um 7,8 – 8,5fach bzw. 3,8 – 4,9fach erhöht. Diese gewaltigen Unterschiede in der Risikoabschätzung beruhen auf einer fehlerhaften Berechnung durch *Urdaneta* und *Eraklis*, die jeweils nicht die Summe der Patientenjahre zugrunde legten und damit die Verlaufsbeobachtungszeit außer Acht ließen ^[117]. Ein erhöhtes Risiko, an einem Kolonkarzinom nach Ureterosigmoideostomie zu erkranken, bleibt.

Solche Berechnungen und die – hauptsächlich wegen zu später Diagnosesicherung – schlechte Prognose mit einer Mortalitätsrate von bis zu 33% führten zu der von einigen Autoren erhobenen Forderung, auf die Ureterosigmoideostomie als Harnableitungsverfahren, insbesondere bei Kindern, zu verzichten und stattdessen die Anlage von Conduits zu bevorzugen ^[31,106,192,271]. Unterstützung erhielt diese Forderung durch die immer noch häufig zitierten tierexperimentellen Arbeiten von *Crissey* und *Gittes*, die in den 80er Jahren bei Ratten durch Trennung von Stuhl und Urin – im Gegensatz zu Ratten mit Vesikosigmoideostomie – eine Karzinomentstehung verhindern konnten ^[38].

Zwischenzeitlich sind jedoch auch Veröffentlichungen über Neoplasien in anderen Harnableitungsverfahren erschienen.

4.1.2. Inzidenzen und Latenzzeiten in isolierten Darmanteilen

Bis dato (April 2003) sind bei 81 Patienten primäre Neoplasien nach Harnableitung über Conduits (n=18), Zystoplastiken (n=45), Rektumblasen (n=5), Pouches (n=6), Neoblasen (n=3) und nach Ileum-Harnleiterersatz (n=4) entdeckt und publiziert worden (Tab. 4).

Tab. 4: Sekundäre Tumoren in Harnableitungen unter Verwendung von isolierten Darmsegmenten.

	Ileum	Kolon	Total
Conduit	12	6	18
Kontinent	35	28	63
▪ Zystoplastiken	30	15	45
▪ Pouch/Neoblasen/	1	13	14
Rektumblasen			
▪ Ileum-Harnleiter	4	-	4
Total	47	34	81

Bei der Auswertung der in der Weltliteratur veröffentlichten Berichte werden nur die Fälle berücksichtigt, in denen die zur Operation führende Grunderkrankung entweder benigne war oder in denen die Histologie der in der Harnableitung aufgetretenen Neoplasie nicht als Rezidiv des Ursprungstumors gewertet werden kann. Die verbleibenden Kasuistiken

werden in den Tabellen 5 bis 11 aufgelistet. Einige Fallbeschreibungen, die in den Tabellen vor dem Namen des Erstautors mit einer Raute (♦) gekennzeichnet sind, konnten aus verschiedenen Gründen nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen werden. Die Begründung hierfür wird im begleitenden Text gegeben.

4.1.2.1. Conduits

In **Ileum-Conduits** ist in der Literatur bis dato über 12 Neoplasien berichtet worden, darunter 3 Adenokarzinome ^[179,204,247], 2 Karzinoide ^[128,133], 1 Urothelkarzinom ^[3], 1 anaplastisches Karzinom ^[217], 1 Plattenepithelkarzinom ^[264], 1 Adenokarzinom des Nierenbeckens in Kombination mit einem Urothelkarzinom des Harnleiters ^[215] und 3 Adenome ^[188,234,244] von denen eines histologisch als nephrogenes Adenom eingestuft wurde ^[234] (Tab. 5). Andere Publikationen sind als Rezidiv der Ursprungserkrankung zu werten ^[40,169,200,202,248,266].

Eine Besonderheit stellen die Berichte von *Kochevar* und *Kerfoot* über die Entstehung von Karzinoiden in einem Ileum-Conduit dar ^[128,133]. Karzinoide sind seltene neuroendokrine Neoplasien, die vorzugsweise im Magen-Darm-Trakt, seltener auch im Bronchialsystem entstehen können, und die Fähigkeit zur Produktion unterschiedlicher Hormone – z.B. Serotonin, Substanz P, Prostaglandine, Kallikreine u.a. – besitzen. Die Lokalisation im Dünndarm wird in der Literatur mit 19 – 32% angegeben ^[128,197]. Am häufigsten findet es sich in der Appendix nach Appendektomie und im terminalen Ileum, wo >90% aller Dünndarmkarzinoide auftreten ^[128,197]. Ileumkarzinoide treten gehäuft in der 6. Lebensdekade auf und haben im Vergleich zu anderen Karzinoiden wegen ihrer häufigeren Metastasierung die schlechteste Prognose ^[197]. Sie weisen meist eine lobulär-solide Zellanordnung auf, wie sie auch in den berichteten Fällen beschrieben wird ^[197]. Allein durch zytomorphologische Kriterien ist eine Vorhersage des klinischen Tumorverhaltens nicht möglich ^[62]. Zur besseren Unterscheidung wurde kürzlich die Einteilung der Karzinoide in drei Gruppen, die typischen Karzinoide (gut differenzierte endokrine

Tumoren), atypischen Karzinoide (gut differenzierte endokrine Tumoren unklaren Verhaltens) und die malignen Karzinoide (gut differenziertes endokrines Karzinom), vorgeschlagen ^[140,62]. Die Patienten in den Veröffentlichungen von *Kochevar* und *Kerfoot* waren 61 und 55 Jahre alt, beide Tumoren zeigten eine submuköse Infiltration ohne Nachweis einer Metastasierung zum Zeitpunkt des Auftretens. Der kausale Zusammenhang zwischen der Harnableitung und dem Auftreten der Karzinoide scheint fraglich. Inzwischen ist auch ein Fall in einer Ileum-Neoblase berichtet worden, so daß eine Häufung in Darmsegmenten nach Harnableitung möglich erscheint ^[62]. Eine abschließende Beurteilung ist wegen der zu geringen Fallzahlen noch nicht möglich. Die Karzinoide bleiben daher bei der Berechnung der medianen Latenzzeit unberücksichtigt, erscheinen jedoch in der Tabelle.

Interessant ist die Kasuistik von *Shishido et al*, in der, 10,5 Jahre nach Anlage eines Ileum-Conduits wegen eines Urothelkarzinoms der Blase (pTis, G3), ein Adenokarzinom des rechten Nierenbeckens und ein Urothelkarzinom des rechten Harnleiters diagnostiziert wurden ^[215]. Während das Urothelkarzinom als Rezidiv zu werten ist, bleibt die Ursache des Nierenbeckentumors ungeklärt. Ein Zusammenhang mit der Harnableitung ist fraglich, jedoch ist in der Literatur ein weiterer Fall eines Adenokarzinoms im Nierenbecken nach Schaffung einer Harnableitung beschrieben worden ^[265]. In einer Kolozystoplastik wurde präoperativ ein Reflux in die tumortragende Niere nachgewiesen, welcher nach Anlage eines Ileum-Conduit ohnehin besteht. Da Urin eine Promotor-Funktion in der Karzinogenese zugeschrieben wird, könnte ein Reflux nach Harnableitung die Karzinogenese im Hohlraumsystem begünstigen. Die Kausalität ist jedoch keineswegs zweifelfrei, sodaß beide Kasuistiken in der statistischen Auswertung unberücksichtigt bleiben.

In früheren Veröffentlichungen wurde das von *Golomb* 1989 berichtete entdifferenzierte Karzinom in einer Ileumzökozystoplastik den Tumoren in einem Ileum-Conduit zugeordnet ^[74,120]. Bei dem Fall handelte es sich um eine Frau, die nach mehreren fehlgeschlagenen Operationen aufgrund einer Inkontinenz bei angeborener

Harnröhrenanomalie 1971 ein Ileum-Conduit erhielt. 1979 wurde eine transvaginale Urethraplastik mit einer Ileozökozystoplastik geschaffen, ein Anschluß des Ileum-Conduits an die augmentierte Blase erfolgte aufgrund einer zwischenzeitlichen Pyozystis erst 1980. Acht Jahre nach Blasenaugmentation, also sieben Jahre nach Anschluß des Conduits an die augmentierte Blase, wurde ein entdifferenziertes Karzinom an der vesikointestinalen und nicht an der ureterointestinalen Anastomose gesichert. Der Fall wird daher in dieser Arbeit den Tumoren nach Blasenaugmentation zugeordnet.

Tab. 5: Fallberichte von sekundären Tumoren in Ileum-Conduits.

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Shousha [217]	1978	20	Anaplast. Ca.	Anastomose	+	keine
Tomera [244]	1982	22	Adenom	prox. Conduit	+	Conduitektomie, Sigma-Conduit
Kochevar [133] *	1984	12	Karzinoid	Anastomosennähe	+ (Zervix Ca., ext. Radiatio)	Lokale Exzision , Ureteroneostomie
Peterson [188]	1984	22	Adenom	distales Conduit	+	Exzision
Strand [234]	1987	12	nephrogenes Adenom	distales Conduit	+	Endoskop. Resektion
Sakano [204]	1995	18	Adeno Ca.	distales Conduit	+ (Urothel Ca.)	Conduitektomie, Ureterocutaneostomie
Ng [179]	1996	30	Adeno Ca.	Conduitmitte	+	Conduitektomie, Ileum-Conduit-Neuanlage
Tsuboniwa [247]	1996	14	Adeno Ca.	Stoma	+ (Urothel Ca.)	Exzision, Stoma-Neuanlage
Yamada [264]	1998	11	Plattenepithel Ca.	Anastomose	+ (Urothel Ca.)	Conduitektomie, Nephrektomie, Ileozökalresektion, Nephrostomie
Kerfoot [128]	1999	9	Karzinoid	Conduitmitte	+ (primäres Adeno Ca. der Blase)	Exzision, End-zu-End Anastomose
Shishido [215]	2001	10,5	Adeno Ca. Urothel Ca.	Nierenbecken Harnleiter	+ (Urothel Ca.)	Nephroureterektomie, Radio-Chemotherapie
Ali-El-Dein [3]	2002	4	Urothel Ca.	Anastomosennähe	+ (primäres Adeno Ca. der Blase)	Conduitektomie, Ileum-Conduit-Neuanlage

* Z.n. Radiatio bei Zervix-Ca

Bei den verbliebenen Fällen betrug die mediane Latenzzeit von der Operation bis zum Auftreten eines benignen Tumors (Adenome) 22 Jahre (range 12 – 22 Jahre) und 16 Jahre (range 4 – 30 Jahre) für einen malignen Tumor. Die längere mediane Latenzzeit bis zum Auftreten benigner Neoplasien wirft die Frage auf, ob die Adenome in Ileum-Conduits als

eigenständige Entität zu bewerten sind oder wie bei der Ureterosigmoideostomie evtl. Zwischenstufen der Karzinogenese darstellen. Für die Beantwortung dieser Frage sind die berichteten Fallzahlen noch zu gering. Nur 3 der Tumoren waren an oder in unmittelbarer Nähe der urointestinalen Anastomose lokalisiert ^[3,217,264], 5 fanden sich im intestinalen Segment ^[179,188,204,234,244] und eines im Bereich des Hautstomas.

Die Datenlage bei den **Kolon-Conduits** ist im Vergleich zum Ileum-Conduit noch schlechter. Begründet werden kann dies einerseits mit der selteneren operativen Anwendung, andererseits wurde das Kolon-Conduit erst seit Mitte der 60er Jahre in größeren Zahlen operiert, so daß aufgrund der langen Latenzzeit der Tumorentstehung noch mit weiteren Berichten zu rechnen ist.

In der Literatur finden sich 6 Berichte über Tumoren in Kolon-Conduits ^[33,56,125,162,187,263]. Histologisch handelt es sich bei fünf Tumoren um Adenokarzinome, in einem Fall fand sich ein ulzerierter Polyp ^[125] (Tab. 6). Bei 3 Patienten lag ursprünglich eine maligne Grunderkrankung vor, bei keinem gab es jedoch wegen der unterschiedlichen Histologie einen Hinweis auf ein Tumorrezidiv. *Erb* berichtete über eine Frau mit einer langen Karzinomvorgeschichte ^[56]. Nach rechtsseitiger Hemikolektomie wegen eines Zökum-Adenokarzinoms mit 29 Jahren, einem Adenokarzinom des Zervix im Alter von 42 Jahren mit nachfolgender Hysterektomie, Ovariectomie, externer adjuvanter Radiatio und zweimaliger Brachytherapie entwickelte die Patientin 7 Jahre später ein vaginales Adenokarzinom, welches durch eine pelvine Exenteration mit Schaffung eines endständigen Anus praeter sigmoidalis und einem Sigma-Conduit zur Harnableitung therapiert wurde. Eine erneute Sigmaresektion mit Neuanlage des Anus praeter war im Alter von 58 Jahren erforderlich, nachdem sich ein Adenokarzinom im Bereich des künstlichen Darmausganges entwickelt hatte. Ein Jahr später wurde ein Adenokarzinom im Sigma-Conduit entdeckt. Bei dieser Akkumulation von Adenokarzinomen erscheint eine genetische Ursache wahrscheinlich, die genetische Abklärung wurde jedoch versäumt.

Tab. 6: Fallberichte von sekundären Tumoren in Kolon-Conduits.

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Chiang [33]	1982	25	Adeno Ca.	Anastomosennähe	+	Conduitektomie, Ureterocutaneostomie
Wilson [263]	1982	1	Adeno Ca.	distales Conduit in Stomanähe	+ (vaginales Plattenepithel Ca.)	Exzision
Marchetti [162]	1984	8	Adeno Ca.	prox. Conduit in Anastomosennähe	+ (Zervix Ca.)	Conduitektomie, Kolon-Conduit-Neuanlage
Erb [56] *	1990	10	Adeno Ca.	prox. Conduit	+ (Kolon Ca., Zervix Ca., Vag. Ca., ext. Radiatio, Brachytherapie)	Conduitektomie, Jejunum-Conduit
Kedar [125]	2000	8	ulzerierter Polyp	prox. Conduit	+	keine (Biopsie)
Pelaez [187]	2002	22	Adeno Ca.	Conduitmitte	+	Endoskop. Resektion, Conduitektomie, Ileum-Conduit

* Adenokarzinome anderer Organe in der Vorgeschichte, ext. Radiatio, Seed-Implantation.

In dem von *Metzger* berichteten Fall wurde einem Patienten aufgrund einer Epispadie und Blasenekstrophie primär eine Gersuny-Blase angelegt, welche nach 7 Jahren in ein Ileum-Conduit mit Rekonstruktion des Analsphinkters und Wiederherstellung der Darmkontinuität umgewandelt wurde^[170]. 25 Jahre nach der Erstoperation entwickelte sich an der ehemaligen Ureterimplantationsstelle im Rektum ein Adenokarzinom. Daher wird dieser Fall in dem Kapitel über die Rektum-Blasen abgehandelt.

Das Auftreten eines ulzerierten Polypen im proximalen Kolon-Conduit einer 8 Jahre zuvor wegen einer interstitieller Zystitis harnabgeleiteten jungen Frau ist schwierig einzuordnen^[125]. Es fand sich endoskopisch ein 1 – 2 cm durchmessender ulzerierter Polyp, der nur bioptisch untersucht wurde^[125]. Histologisch wurde er als hyperplastisch beschrieben ohne Malignitätsverdacht. Per definitionem handelt es sich somit nicht um eine Neoplasie, wie bei Adenomen. Angesichts der nur bioptischen Sicherung dürfen durchaus Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose geäußert werden. Dieser Fall fließt aufgrund der Unsicherheit nicht in die statistischen Berechnungen mit ein.

Ein Autor erwähnt in einem Kommentar zwei selbst beobachtete Fällen einer Tumorentstehung in Kolon-Conduits ^[13]. Leider wurde hierüber nie ausführlich berichtet, sodaß diese 2 Fälle in dieser Arbeit keine Berücksichtigung finden können ^[13].

Die mediane Latenzzeit bis zum Auftreten der Adenokarzinome betrug 10 Jahren (range 1 – 25 Jahren). 2 Tumore entstanden exakt an bzw. in der Nähe der urointestinalen Anastomose ^[33,162], die anderen 3 Adenokarzinome wurden im intestinalen Segment entdeckt ^[56,187,263].

Insgesamt ist die Datenlage bei den Conduits sehr unbefriedigend. Das Problem liegt weniger in nicht berichteten Fällen, als vielmehr an der Tatsache, daß die häufigste Indikation der Harnableitung über ein Conduit das Urothelkarzinom der Blase ist und die Patienten möglicherweise vor dem Auftreten eines malignen Tumors im Conduit an ihrer Grunderkrankung verstorben sind. Ileum-Conduits sind seit den 50er Jahren, zeitweilig als Methode der Wahl, in großer Anzahl operiert worden. Heutzutage ist das Ileum-Conduit immer noch eine gute und häufig genutzte Methode für Patienten, die für eine kontinente Form der Harnableitung nicht in Betracht kommen. Kolon-Conduits dagegen sind ab Mitte der 60er Jahre – meist bei benigner Grunderkrankung und bei Kindern – in weit geringerer Zahl als Ileum-Conduits zur Harnableitung genutzt worden. Die Latenzzeit bis zu Auftreten eines malignen Tumors ist mittlerweile von beiden Conduitformen erreicht. Das Karzinomrisiko der beiden Conduit-Formen zu vergleichen, wie in früheren Veröffentlichungen geschehen, scheint in Anbetracht der geringen Fallzahlen nicht möglich.

4.1.2.2. Blasenaugmentationen (Zystoplastiken)

Interessant ist die Betrachtung der berichteten Tumoren nach **Blasenaugmentationen**, da hier meist eine benigne Erkrankung zur Operation führte und zudem inzwischen 45 Kasuistiken vorliegen.

Einschränkend sei erwähnt, daß die häufigste zur Operation führende Ursache eine Schrumpfblass nach Urogenitaltuberkulose war und somit eine Vorschädigung der Blase in Form einer chronische Entzündung vorlag. Über ein erhöhtes Risiko, nach Lungentuberkulose an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, liegt eine reiche Literatur vor ^[176]. Die Wahrscheinlichkeit wurde für den Mann als 5fach, für die Frau als 3,7fach erhöht gegenüber der durchschnittlichen Bevölkerung mit einer Latenzzeit >5 Jahren angegeben ^[64,81,245]. Ätiologisch interferiert häufig Tabakkonsum, aber auch veränderte Terrainverhältnisse sollen für die Karzinomentstehung prädisponieren ^[91].

Über die Entstehung von bösartigen Tumoren nach Urogenitaltuberkulose ist ebenfalls häufig berichtet worden. Meist wurde über eine Assoziation von Nierenzellkarzinomen mit urogenitaler Tbc berichtet ^[58]. Im harnableitenden System entstanden, wie *Mühlberger* in einer Zusammenschau 1991 veröffentlichte, gehäuft Plattenepithelkarzinome der Harnblase (5/7), im Gegensatz dazu nur in zwei Fällen ein Urothelkarzinom der Harnblase (2/7) ^[176]. In der japanischen Literatur wurden bis Januar 2002 10 Urothelkarzinome der Blase bei bestehender Urogenitaltuberkulose publiziert, bei 4% von 125 untersuchten Patienten mit chronisch tuberkulöser oder posttuberkulöser Zystitis fand *Kamyshan* ein Blasenkarzinom ^[111,124]. Darüberhinaus wurden Urothelkarzinome des Nierenbeckens bzw. Ureters, ein Karzinoma in situ sowie ein Adenokarzinom im Nierenbecken und Angiomyolipome der tuberkulös befallenen Niere beobachtet ^[28,58,183,254]. Insgesamt lassen die in der Literatur veröffentlichten Fälle durchaus eine gehäufte Assoziation von Tumoren und urogenitaler Tbc – bei einer in einer Autopsiestudie ermittelten Häufigkeit von renaler Tuberkulose bei 0,6% der Männer und 0,9% der Frauen – erkennen ^[207].

In der Ära vor Etablierung der antituberkulostatischen Therapie konnte in 660 Nephrektomie-Präparaten kein Zusammenhang zwischen Urothelkarzinomen und Tuberkulose hergestellt werden ^[262]. Auch *Gow* entdeckte bei über 1000 Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von 34 Jahren wegen einer urogenitalen Tuberkulose behandelt wurden, kein simultanes Auftreten von Tumoren und Tuberkulose ^[76]. Gerade eine unspezifische Entzündungsreaktion der Blase – hervorgerufen durch den *Mycobacterium-bovis* Stamm *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) – und die daraus resultierende komplexe Immunantwort mit Beteiligung humoraler und zellulärer Immunmechanismen führt zu

einer Reduktion der Rezidive von Urothelkarzinomen. Es ist daher zweifelhaft, ob Urogenitaltuberkulose das Tumorrisiko im harnableitenden System steigert. Die Tumoren werden in dieser Arbeit, im Einklang mit den bisherigen Veröffentlichungen, als von der Grundkrankheit unabhängig angesehen und der Harnableitung ursächlich zugeordnet.

Ali-El-Dein berichtete bei 3 von 6 Patienten, die nach Verwendung von Ileum im harnableitenden System einen malignen Tumor entwickelten, als Grunderkrankung eine Schistosomiasis ^[3]. Ein Patient wurde wegen einer Schrumpfblass, ein anderer wegen einer Schrumpfblass mit zusätzlichen distalen Harnleiterstrikturen therapiert. Sie erhielten eine Ileozystoplastik bzw. zusätzlich einen Ileum-Harnleiterersatz. Die Tumoren traten 31 bzw. 13 Jahre nach der Operation an der vesikointestinalen Anstomose auf. Der dritte Patient erhielt einen linksseitigen Harnleiterersatz aus Ileum und wird in dem entsprechenden Abschnitt erwähnt. Als Folge einer urogenitalen Bilharziose treten bekanntermaßen gehäuft Plattenepithelkarzinome auf ^[3,155,198]. Bei den erwähnten Tumoren handelte es sich aber ausnahmslos um mucinöse bzw. papilläre Adenokarzinome, deren Vergesellschaftung mit urogenitaler Schistosomiasis bisher nicht berichtet wurde. In dieser Arbeit wird, in Einklang mit den Autoren, die Harnableitung als Ursache der Tumorentstehung angesehen.

Insgesamt sind seit 1971 in mit **Ileum** augmentierten Blasen 30 Tumore, davon 29 maligne Tumoren und ein benigner Tumor, ein nephrogenes Adenom, beschrieben worden. Die meisten malignen Neoplasien waren Adenokarzinome (19/29), dreimal traten Plattenepithelkarzinome (3/29), viermal Urothelkarzinome (4/29), zweimal ein Siegelringzellkarzinom (2/29) und einmal ein Leiomyosarkom (1/29) auf (Tab. 7). Bei 3 Patienten traten zwei verschiedene histologische Tumorentitäten simultan auf ^[30,59,205]. Interessanterweise wurde auch ein Adenokarzinom in einer defunktionalisierten augmentierten Blase berichtet, die nur 3 Monate nach der Erstopoperation in ein Ileum-Conduit umgewandelt worden war ^[237]. In der Veröffentlichung von *Barrington* war nur eine Kasuistik neu, drei weitere hatte schon einmal *Stone* dargelegt ^[12,61,231]. In dem neuen Fall fand sich ein Adenokarzinom 11 Jahre nach Schaffung einer Ileozystoplastik unter Verwendung eines 21 Jahre zuvor angelegten Ileum-Conduits. Als Tumorlokalisation

wurde die Blasenbasis und die linke Blasenseitenwand angegeben, die Anastomosen erschienen intakt. Wir nutzen für die Statistik das 32-Jahre-Intervall. In einem weiteren Fall entstand ein Tumor an der vesikointestinalen Anastomose einer Ileozystoplastik, die ebenfalls unter Verwendung eines präexistierenden Ileum-Conduits geschaffen wurde ^[30]. Aufgrund der Lokalisation des Tumors wird hier das kürzere Intervall genutzt. Die zur Operation führende Grunderkrankung war nur in einem Fall maligner Natur, ohne histologischen Zusammenhang zu dem in der Harnableitung entstandenen Tumor ^[237]. Durchschnittlich betrug die mediane Latenzzeit bis zur Detektion der malignen Tumoren 22 Jahre (range 2 – 40 Jahre), das nephrogene Adenom wurde nach 5 Jahren entdeckt. Die Lokalisation der Tumoren war 18mal an oder in der Nähe der urointestinalen Anastomose ^[3,220,144,52,238,231,237,59,135,30,154,267,177], 12mal in dem Blasenrest oder Darmsegment abseits der Anastomose ^[123,230,94,73,110,107,12,54,141,205].

Tab. 7: Fallberichte über sekundäre Tumoren in Ileozystoplastiken.

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Smith [220]	1971	17	Urothel Ca.	Anastomosennähe	+	Exzision
Leedham [144]	1973	16	Adeno Ca.	Anastomosennähe	+	anteriore pelvine Exenteration, Sigma-Conduit
Egbert [52]	1980	19	Leiomyosarkom	Anastomose	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
Takasaki [238]	1983	21	Siegelringzell Ca.	Anastomose	+	keine
Kamidono [123]	1985	20	Adeno Ca.	Darm	+	Zystektomie, Sigma-Conduit
Stöckle [230]	1986	30	Plattenepithel Ca.	gesamte Blase	+	Anteriore pelvine Exenteration, Nephrektomie li., Sigma-Conduit
Stone [231]	1987	5	Urothel Ca.	Anastomose	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
		24	Adeno Ca.	Anastomose	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
		22	Adeno Ca.	Anastomose	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
Hasegawa [94]	1988	29	Adeno Ca.	Blase	+	pelvine Exenteration, Ureterocutaneostomie

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Takahashi [237] ^Δ	1993	22	Adeno Ca.	Anastomosennähe	+ (Zervix Ca., vesikovag. Fistel nach adjuv. ext. Radiatio)	Zystektomie
Fernandez-Arjona [59]	1996	22	Siegelringzell Ca., Urothel Ca.	Anastomose (uretero-intestinal)	+	Zystektomie, Ureterocutaneostomie
Goldman [73]	1996	5	nephrogenes Adenom	multifokal in Blase und Darm	+	konservativ
Jung [110] *	1996	36	Adeno Ca.	Blasendom	+	lokale Exzision
Ishida [107]	1997	38	Adeno Ca.	Darm	+	Zystektomie, Ureterocutaneostomie
Koizumi [135]	1997	37	Adeno Ca.	Anastomose	+	partielle Zystektomie, Neozökozystoplastik
Barrington [12] °	1997	32 (11)	Adeno Ca.	k.A.	+	Zystektomie, bilaterale Nehroureterektomie
Carr [30] °	1997	4 (19)	Adeno Ca., Siegelringzell Ca.	Anastomose (vesiko-intestinal)	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
Louis [154]	1997	36	Adeno Ca.	Anastomose (vesiko-intestinal)	+	Zystektomie, Sigma-Conduit
Yoshida [267]	1998	19	Adeno Ca.	Anastomose und Darm	+	partielle Zystektomie, Neoileozystoplastik
El Otmany [54]	1999	31	Plattenepithel Ca.	gesamte Blase	+	Zystektomie, Neoileozystoplastik
Nahas [177] [▽]	1999	25	Adeno Ca.	Anastomose	+	Autopsie
Lane [141]	2000	2	Urothel Ca.	Blase	+	transurethrale Resektion, Zystektomie, Ileum-Conduit
		3	Plattenepithel Ca.	Blase	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
Sato [205]	2000	40	Adeno Ca. Urothel Ca.	Darm Blase	+	Zystektomie, Ureterocutaneostomie
Ali-El-Dein [3]	2002	24	Urothel Ca.	Anastomosennähe	+	Zystektomie, Ureterosigmoidostomie
		31	Adeno Ca.	Anastomosennähe	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
		13	Adeno Ca.	Anastomosennähe	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
Austen	unpub.	13,5	Adeno Ca.	Blase	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
	unpub.	36,5	Adeno-Ca.	Anastomosennähe	+	Zystektomie, Ileum-Conduit

^Δ nach 3 Monaten Defunktionalisierung und Umwandlung in Ileum-Conduit, ext. Radiatio bei Zervix-Ca,

*Ringzystoplastik, ° IZP unter Verwendung eines existierenden Ileum-Conduits, [▽] Z.n. NTX 6,25 Jahre zuvor.

Bislang 15 weitere Kasuistiken von 14 Autoren beschäftigen sich mit Kolozystoplastiken, also Blasen-Augmentationen mit **Kolon** (Tab. 8). Bis auf zwei Adenome (2/15), von denen eines 25 Jahre postoperativ detektiert wurde, handelt es sich bei den Tumoren um Adenokarzinome (7/15), Urothelkarzinome (2/15), Siegelringzellkarzinome (2/15) und ein

entdifferenziertes Karzinom (1/15). Ein synchrones Auftreten eines Adenokarzinoms im Bereich der Anastomose mit einem Urothelkarzinom im Blasenanteil (1/15) beschrieb *Gregoire* ^[78].

Tab. 8: Fallberichte über sekundäre Tumoren in Kolozystoplastiken.

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Steg [226]	1985	21	Adeno Ca.	Anastomose	+	Zystektomie, Ureterocutaneostomie
Kirby [130] *	1985	>8	Adeno Ca.	k.A.	+ (Zervix Ca.)	Zystektomie
Harzmann [92]	1986	17	Adeno Ca.	k.A.	+	pelvine Exenteration, Ureterostomie
Stöckle [230]	1986	17	Siegelringzell Ca.	Darm	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
Grainger [77]	1988	0,25	Adeno Ca.	Ileozökalklappe	+	lokale Exzision
Llarena Ibarguren [151]	1989	19	Adeno Ca.	Anastomosennähe, lat. Blasenwand	+	anteriore pelvine Exenteration, Ureterocutaneotomie
Golomb [74]	1989	24	Urothel Ca.	Anastomose	+	partielle Zystektomie, Ileozystoplastik
°	1989	8	anaplast. Ca.	Anastomose	+	Zystektomie, kontinente Harnableitung
Kadow [112]	1989	14	Adeno Ca.	Anastomose	+	Zystektomie, Ileum-Conduit
Gepi-Attee [67]	1992	25	villöses Adenom	Anastomose	+	subtotale Zystektomie, Ileozystoplastik
Gregoire [78] [▽]	1993	8	Adeno Ca.	Anastomosennähe	+	Zystektomie, k.A.
Téllez Martínez-Fornes [240]	1993	12	Urothel Ca. Adeno Ca.	Blase Anastomose (uretero-intestinal)	+	keine (multiple Metastasierung)
Shokeir [216]	1995	19	Urothel Ca.	Anastomose	+	Zystektomie, Ureterosigmoideostomie
Yip [265] ^Δ	1999	k.A.	villöses Adenom	Blase	+	transurethrale Resektion, Nephrektomie li.
Bono Ariño [20]	2001	27	Adeno Ca. Siegelringzell Ca.	Nierenbecken Anastomose (vesiko-intestinal)	+	Zystektomie, Ileum-Conduit, Chemotherapie

* Defunktionalisierung nach 1 Jahr (Umwandlung in Jejunum-Conduit), ext. Radiatio bei zervikalem Plattenepithel-Ca, ° Ileozökozystoplastik unter Verwendung eines existierenden Ileum-Conduits, [▽] Resektion eines existierenden Ileum-Conduits und Anlage einer Zäkozystoplastik, ^Δ vesikoureteraler Reflux wurde nachgewiesen.

Zur Schaffung der Blasenaugmentation war einmal ein präexistierendes Ileum-Conduit verwendet worden ^[74]. In einem anderen Fall fand sich ein villöses Adenom der Blase in Kombination mit einem Adenokarzinom des Nierenbeckens ^[265]. In der präoperativen Diagnostik konnte interessanterweise ein vesikoureteraler Reflux in die tumortragende Niere nachgewiesen werden ^[265]. Da der Zusammenhang des Nierenbeckenkarzinoms mit der Harnableitung fraglich ist, wird diese Kasuistik bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Ganz abgesehen davon verzichtete der Autor leider auf eine Mitteilung der Latenzzeit.

In einem Fall lag eine maligne Grunderkrankung vor ^[130]. Die Kolozystoplastik erfolgte aufgrund einer kleinkapazitären Blase und einer vesikovaginalen Fistel nach Wertheim-Meigs-Operation und adjuvanter Radiatio bei Zervixkarzinom, mußte aber 1 Jahr später wegen einer vesikovaginalen Fistel in ein Jejunum-Conduit umgewandelt werden. Das Adenokarzinom entwickelte sich in der in situ belassenen Zystoplastik ^[130]. Bei der von *Grainger* dargestellten Kasuistik wurde eine Zökozystoplastik bei Schrumpfblass wegen interstitieller Zystitis durchgeführt ^[77]. Ein Adenokarzinom trat nach einer extrem kurzen Latenzzeit von 3 Monaten im Bereich des ileozökalen Überganges abseits der urointestinalen Anastomose auf. Ein kausaler Zusammenhang zur Harnableitung erscheint in diesem Fall, in dem auch die Autoren von einer Koinzidenz ausgehen, fraglich ^[77]. Dieser Fall bleibt bei den statistischen Berechnungen unberücksichtigt.

Die mediane Latenzzeit bis zur Detektion maligner Veränderungen betrug 17 Jahre (range 0,25 – 27 Jahre), bis zum Auftreten des einen villösen Adenoms vergingen 25 Jahre, bei dem anderen fehlte die Angabe der Latenzzeit. 10 der Tumore entstanden an oder in der Nähe der urointestinalen Anastomose ^[226,151,74,112,67,78,216,20], 2 abseits der Anastomose ^[230,265] und 2-mal fehlte die Angabe der Lokalisation ^[130,92].

4.1.2.3. **Andere kontinente Harnableitungen**

Seit den 80er Jahren wurden kontinente Harnableitungen sowohl als katheterisierbare Pouches als auch als orthotoper Blasenersatz in einer Vielfalt von Techniken populär. Pouches, die das Ileozökalsegment nutzen, werden in dieser Arbeit aufgrund der Lokalisation der Anastomose, die in der Regel antirefluxiv ureterokolonisch erfolgt, als dem Kolon zugehörig gewertet.

Mittlerweile sind in der Weltliteratur mindestens 14 Fälle von benignen und malignen Tumoren in kontinenten Harnableitungen bekannt, davon 13 in Harnableitungen unter Verwendung von Kolonsegmenten ^[92,229,170,210,216,1,194,2,66,149,147,137,251] und 1 in Harnableitungen unter Verwendung von Ileum ^[62].

In 2 **Rektumblasen** ^[92,170], 2 **isolierten rektosigmoidalen Blasen** ^[210,216] und 1 **ileo-zökalen Rektumblase** ^[137] sind bisher 5 Adenokarzinome detektiert worden. In allen Fällen bestand eine histologisch abweichende maligne Grunderkrankung, die zur Harnableitung führte. *Kotanagi* berichtete über ein Adenokarzinom an der Ileozökalklappe in einer 6 Jahre zuvor mit Ileozökum im Sinne einer Ureteroileo-zökorektostomie augmentierten Rektumblase ^[137]. Hierbei wurden die Ureteren an den tubulären Ileumschenkel anastomosiert und das Ileum als Refluxschutz im Bereich der Ileozökalklappe invaginiert ^[137]. Bei dem Bericht von *Stillwell* über ein Adenom in einer **Kolon-Neoblase** nur 4 Monate nach der Operation scheint es sich am ehesten um eine Koinzidenz zu handeln und die Adenomentstehung nicht im Zusammenhang mit der Harnableitung zu stehen ^[229]. Daher wird diese Kasuistik bei den statistischen Berechnungen ausgeklammert. In einer **Sigma-Neoblase** trat an der urethrointestinalen Grenzfläche ein nephrogenes Adenom auf ^[194].

Das nephrogene Adenom ist eine benigne metaplastische proliferative Läsion des Urothels, welche von dem Erstbeschreiber als Hamartom der Blase klassifiziert wurde ^[42]. Später wurde eine embryologische Abstammung vom mesonephrogenen Gang postuliert und der

Terminus „nephrogenes Adenom“ zur Beschreibung der glandulär Strukturen, die an das distale Nephron erinnern, eingeführt ^[194,234]. Diese Hypothese erhielt durch den Nachweis gleicher Rezeptoren auf renalen embryonalen Tubuluszellen und nephrogenen Adenomen Unterstützung ^[234]. Andere Autoren sind der Meinung, daß es sich um eine unspezifische urotheliale Metaplasie auf unterschiedliche Noxen, wie chronischer Infektion, interstitieller Zystitis, Steinbildung, Tuberkulose, akzidentelles Trauma, chirurgische Intervention, Chemo- oder Radiotherapie, handelt ^[194,234]. Letztendlich ist die Bedeutung der berichteten nephrogenen Adenome in Darmsegmenten nach Harnableitung zur Zeit noch unklar. Interessant sind in diesem Zusammenhang die von *Shands* beschriebenen drei „hamartomatösen“ Polypen in Ratten nach Vesikosigmoideostomie, die möglicherweise nephrogenen Adenomen entsprechen ^[212]. Dies und die auffallende Häufung in den Fallberichten sprechen für einen kausalen Zusammenhang zwischen Harnableitung und nephrogenem Adenom, welches als Reaktion auf einen chronisch irritativen Reiz gewertet werden kann.

Tab. 9: Fallberichte über sekundäre Tumoren in Rektumblasen, Kolon-Pouches und Kolonneoblasen.

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Harzmann [92] (Rektumblase)	1986	28	Adeno Ca.	Anastomose	+	k.A.
Stillwell [229] (Kolon-Neoblase)	1988	0,33	Adenom	Neoblasenbasis	+ (Urothel Ca.)	Endosk. cup-Biopsie
Metzger [170] (Rektumblase)	1989	25	Adeno Ca.	Anastomose	+	tiefe anteriore Rektumresektion
Shaabani [210] (isolierte Rektumsigmapouch)	1992	11	Adeno Ca.	Anastomose	+ (Urothel Ca.)	keine
Shokeir [216] (isolierte Rektumsigmapouch)	1995	18	Adeno Ca.	Anastomose	+ (Urothel Ca.)	keine
Ahlstrand [1] (Right-Colonic-Pouch)	1997	5,5	Adeno Ca.	Ileozökalclappe (right-colon-pouch outlet)	+ (Urothel Ca.)	lokale Exzision

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Redondo Martínez [194] (Sigma-Neoblase)	1998	1,25	nephrogenes Adenom	Anastomose (urethro-intestinal)	+	transurethrale Resektion
Albertini [2] (Florida-Pouch)	1998	1,3	Inflammat. Polyp	Anastomose	+	Biopsie,
		7	Adeno Ca.	Pouchvorderwand	(Urothel Ca.)	partielle Pouch-resektion
Gazzaniga [66] (Indiana-Pouch)	2000	2	Adeno Ca.	Darm (Vorder- und Hinterwand)	+	lokale Exzision
Lisle [149] (Indiana-Pouch)	2000	4	Adeno Ca.	Zökum (k.A.)	+	Pouchektomie, Ileum-Conduit
L'Esperance [147] (Indiana-Pouch)	2001	5,5	Adeno Ca.	Pouch	+	Pouchektomie, Nephrektomie li., Lebermetastasen-resektion, Ileum-Conduit
Kotanagi [137] (ileo-zökale Rektumblase)	2001	6	Adeno Ca.	Ileozökalklappe	+	Rektumblasen-resektion, Kolostomie, Ileum Conduit
Uesugi [251] (Indiana-Pouch)	2002	9,5	Adeno Ca.	Anastomose	+	Pouchektomie, Nephrektomie re., Ileum-Conduit

Sechs Autoren berichten über die Entstehung von Adenokarzinomen in **Ileozökalpouches** [1,2,66,149,147,251]. Als erster über einen Tumor in einem Pouch berichtete *Ahlstrand*, der ein Adenokarzinom im Ileum im Bereich des Pouchauslasses in Nähe der Ileozökalklappe detektierte ^[1]. *Gazzaniga*, *Lisle* und *L'Esperance* entdeckten nach der extrem kurzen Latenzzeit von 2, 4 und 5,5 Jahren nach Harnableitung über einen Indiana-Pouch die Tumoren, die nicht im Bereich der urointestinalen Anastomose lagen oder schon eine Ausdehnung erreicht hatten, die keine sichere Ursprungslokalisierung mehr zuließ. [66,147,149]. Im jüngsten Fall berichtete *Uesugi* über ein Adenokarzinom in der Nähe der ureterointestinalen Anastomose 9,5 Jahren nach Anlage eines Indiana-Pouches ^[251]. In allen Kasuistiken wurde die Indikation zur Zystektomie wegen eines Urothelkarzinoms gestellt. *Lisle* vermutete – aufgrund der kurzen Latenzzeit und einer positiven Familienanamnese mit Erfüllung der Amsterdam-Kriterien – ein hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC = Lynch-Syndrom) mit extraintestinaler Erstmanifestation in Form eines Urothelkarzinoms der Blase (Lynch-Syndrom Typ II). Die von *Albertini*

berichtete Kasuistik, 7 Jahre nach Harnableitung über einen Florida-Pouch wegen eines Urothelkarzinoms der Harnblase und 6 Jahre nach tiefer anteriorer Rektumresektion wegen eines Duke B-Adenokarzinoms des Kolons, ist aufgrund der zwei malignen Grunderkrankungen schwierig einzuordnen ^[2]. Anamnestische Angaben oder genetische Untersuchungen bezüglich eines HNPCC fehlen.

Die mediane Latenzzeit in kontinenten Harnableitungen (ohne Zystoplastiken) bis zum Auftreten der 11 Adenokarzinome betrug 7 Jahre (range 2 – 28) und 1,25 Jahre für das Adenom. 5 Adenokarzinome entstanden an oder in Nähe der ureterointestinalen Anastomose ^[92,216,170,210,251], 4 Adenokarzinome in dem Darmsegment des Pouches abseits der Anastomose ^[2,149,66,147] und 2 Adenokarzinome an der Ileozökalklappe ^[1,137].

Frese berichtete als einziger über einen Tumor in einer **Ileumneoblase**. Dabei handelte es sich um ein Karzinoid, 6 Jahre nach Operation wegen eines Urothelkarzinoms der Blase ^[62]. Es gilt das bereits zu den Karzinoiden im Absatz über die Conduits Gesagte.

Tab. 10: Fallberichte über sekundäre Tumoren in Ileumneblasen.

Autor	Datum	Latenz-zeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
Frese * [62] (Ileumneoblase)	2001	6	Karzinoid	Neoblasenbasis	+ (Urothel Ca.)	Neoblasenektomie, Urethrektomie, Ileum-Conduit

* Urothelkarzinom-Rezidiv der Urethra 5 und 6 Jahre postoperativ (transurethrale Resektion + Lasertherapie im 5. postoperativen Jahr).

Eine Schlußfolgerung bezüglich des Risikos nach kontinenter Harnableitung zu ziehen, ist aufgrund der sehr dürftigen Datenlage nicht möglich. Die sehr kurzen Latenzzeiten können einerseits für eine beschleunigte Karzinomentstehung in kontinenten Reservoirs gegenüber anderen Harnableitungen sprechen, was mit einer verlängerten Urineinwirkzeit gegenüber „nassen“ Harnableitungen erklärt werden könnte. Andererseits wird diese Hypothese durch die vergleichbaren Latenzzeiten bei Zystoplastiken und Conduits widerlegt. Zusätzlich bleiben viele Unwägbarkeiten. Patienten, die eine kontinente Harnableitung in Form einer Rektumblase, Neoblase oder Pouch erhielten, wiesen im

Gegensatz zu Patienten mit „nasser“ Harnableitung alle eine zur Indikation der Zystektomie führende maligne Grunderkrankung auf. Auf die Bedeutung der Grunderkrankung bezüglich der Latenzzeit bis zur Tumorentstehung wird noch an anderer Stelle ausführlich eingegangen. Darüberhinaus bestand bei mehreren Patienten mit kontinenter Harnableitung der Verdacht auf eine genetische Prädisposition für die Karzinogenese.

4.1.2.4. Ileum-Harnleiterersatz

Veröffentlicht wurden auch 2 Plattenepithel- und 2 Adenokarzinome nach Ileum-Harnleiterersatz bei benigner bzw. unbekannter Grunderkrankung ^[3,216, persönl. Mitteilung Prof. Hohenfellner]. Die Plattenepithelkarzinome entstanden direkt an der ileovesikalen Anastomose ^[3,216], eines der Adenokarzinome an der pelvico-intestinalen Anastomose ^[3] und ein weiteres im Ileum ^[persönl. Mitteilung Prof. Hohenfellner]. In zwei Fällen ^[3,216] führten multiple Strikturen der linken Ureter wegen urogenitaler Tuberkulose ^[3,216], ein anderes Mal multiple Strikturen nach Bilharziose zur Operation ^[3]. Die Latenzzeit betrug im Median 18,5 Jahre (range 12 – 32).

Tab. 11: Fallberichte über sekundäre Tumoren in Ileum-Harnleiterersatz.

Autor	Datum	Latenzzeit (Jahre)	Histologie	Lokalisation	Initiale Diagnose maligne benigne	Therapie
<i>Shokeir</i> [216]	1995	12	Plattenepithel Ca.	Anastomose, Blase	+ (Tbc)	Zystektomie, Ileum-Conduit
<i>Politano *</i>	1999	20	Adeno Ca.	Ileum	k.A.	k.A.
<i>Ali-El-Dein</i> [3]	2002	17	Plattenepithel Ca.	Anastomose	+ (Tbc)	Zystektomie, Ileocutaneostomie
		32	Adeno Ca.	pelvicoileale Anastomose	+ (Bilharziose)	Nephrektomie, Ileum-Ureterektomie

*Neapel 1999, persönliche Mitteilung Prof. Hohenfellner.

4.1.3. Vergleichende Betrachtungen

Interessant ist eine differenzierte Betrachtung der erhobenen Daten.

Insgesamt beträgt die mediane Latenzzeit bis zur Entstehung maligner Tumoren in Harnableitungen mit Trennung von Stuhl und Urin 19 Jahre (range 1 – 40), unter Verwendung von Kolon ist das Intervall mit 12 Jahren (range 1 – 28 Jahre) kürzer als unter Verwendung von Ileum mit 21 Jahren (range 2 – 40 Jahre). Die mediane Latenzzeit bis zur Entstehung benigner Tumoren unterscheidet sich, bei deutlich geringerer Fallzahl, mit insgesamt 17 Jahren (range 1,25 – 25) nur geringfügig. Ein Vergleich zwischen benignen Tumoren in isolierten Kolon- bzw. Ileumsegmenten ist aufgrund der geringen Fallzahl auswertbarer Tumoren nicht möglich. Die Latenzzeiten stehen im Einklang mit den Ergebnissen nach Ureterosigmoideostomie, wobei die zeitliche Differenz zwischen malignen und benignen Neoplasien bei Verwendung isolierter Darmsegmente geringer ausfällt. Dies ist aber angesichts der geringen Anzahl von nur 12 benignen Tumoren, von denen nur 6 statistisch berücksichtigt werden können, im Gegensatz zu 66 statistisch auswertbaren Tumoren maligner Natur nicht weiter verwunderlich. Die Frage nach einer Adenom-Karzinom-Sequenz, wie sie bei der Ureterosigmoideostomie naheliegt, läßt sich daher für isolierte Darmsegmente noch nicht sicher beantworten, erscheint aber wahrscheinlich.

Nach Ureterosigmoideostomie wegen maligner Grunderkrankung beträgt die mediane Latenzzeit bis zum Auftreten benigner Neoplasien 10 (1 – 21) Jahre und 13 (6 – 27) Jahre für maligne Neoplasien. Diese Zeiten verlängern sich bei benigner Grunderkrankung auf im Median 20 (2 – 48) bzw. 26 (6 – 54) Jahre. Diese Berechnungen unserer Arbeitsgruppe stimmen mit denen von *Badalament et al* überein, der bis zur Detektion maligner Läsionen nach Harnleiterdarmimplantation eine durchschnittlich 22-jährige Latenzperiode für gutartige und eine 7-jährige Latenzperiode für bösartige Grundkrankheiten angegeben hatte^[8,117].

Ähnliche Ergebnisse finden sich bei der Betrachtung der medianen Latenzzeiten bei

Harnableitung über ausgeschaltete Darmsegmente. Bei 18 wegen maligner Grundkrankheit harnableiteten Patienten errechnet sich eine mediane Latenzzeit von 8 Jahren (range 1 – 22) für maligne Neoplasien. Bei 49 auswertbaren Patienten mit benigner Grunderkrankung verlängert sich diese Zeit auf 21,5 Jahre (range 2 – 40). Für einen Vergleich bis zum Auftreten benigner Läsionen ist die Fallzahl (n=6) zu gering. Offensichtlich prädisponieren maligne Grunderkrankungen zur rascheren Induktion von Harnableitungstumoren. Die vergleichbaren klinischen Daten sprechen für ein ähnliches Karzinomrisiko nach Harnableitung unter Verwendung von Dünn- und Dickdarm, auch nach Ausschaltung aus der Stuhlpassage. Einschränkend sei darauf hingewiesen, daß sowohl der Nenner (Anzahl der Harnableitungsoperationen weltweit) fehlt, als auch die Dunkelziffer nicht publizierter oder nicht detektierter Tumoren eine genaue Berechnung unmöglich macht.

56 in kontinenten Harnableitungen über ausgeschaltete Darmsegmente gefundene maligne Läsionen (darunter 29 in Ileostoplastiken, 12 in Kolozystoplastiken, 11 in Pouches, Rektumblasen und Kolon-Neoblasen, 4 in Ileum-Harnleiterersatzten) stehen 11 in den „nassen“ Ableitungsformen (6 in Ileum- und 5 in Kolon-Conduits) gefundenen malignen Tumoren gegenüber. Angesichts einer sehr großen Anzahl weltweit operierter Conduits und nur 11 publizierter maligner Neoplasien legt der Vergleich der absoluten Zahlen ein erhöhtes Tumorrisiko in kontinenten Harnableitungen nahe. Unterstützung scheint diese Vermutung durch eine kürzlich publizierte Studie zu erhalten, in der 645 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Jahren (range 4 – 32) nach Verwendung von Ileum im harnableitenden System ausgewertet wurden ^[3]. Bei 340 Patienten erfolgte eine Harnableitungsoperation aufgrund eines Malignoms, 260 wurden wegen Strikturen, 53 Patienten wurden wegen einer Schrumpfblass – verursacht durch Bilharziose (n=42) oder Tuberkulose (n=11) – und 11 Patienten wegen einer neurogenen Blasenentleerungsstörung operiert ^[3]. Dabei wurde in 350 Fällen ein Ileum-Conduit, 260-mal ein Ileumharnleiterersatz und 55-mal eine Ileozystoplastik angelegt. Nur 20 Patienten gingen dem follow-up verloren. Die Tumorfrequenz war mit 0,3% bei den Conduit-Patienten und 0,8% bei den Patienten mit Ileumharnleiterersatz geringer als bei den augmentierten

Patienten mit 5,5% (3/54) ^[3]. Diese Ergebnisse müssen jedoch kritisch betrachtet werden. So wurde die Nachbeobachtungszeit nur global für alle Patienten angegeben und nicht entsprechend den Harnableitungsverfahren aufgeschlüsselt. Es ist daher nicht nachvollziehbar, ob die Nachbeobachtungszeiten für die verschiedenen operativen Verfahren vergleichbar waren, oder ob eine Gruppe durch ein zu kurzes follow-up in der Berechnung der Tumorhäufigkeit begünstigt wurde. Desweiteren wurden die zur Harnableitung führenden Grunderkrankungen nicht den verschiedenen Harnableitungsverfahren zugeordnet. Man darf zwar annehmen, daß die aufgrund eines Malignoms operierten Patienten eher ein Conduit erhalten haben und die Patienten mit benigner Grunderkrankung eine Zystoplastik oder einen Harnleiterersatz, dies ist aber aus der Publikation nicht zweifelsfrei zu entnehmen.

Gegen einen Unterschied bezüglich des Tumorrisikos zwischen kontinenten und inkontinenten Harnableitungen spricht die Überlegung, daß Conduits meist bei maligner Grundkrankheit und im höheren Lebensalter, Zystoplastiken hingegen fast ausschließlich bei benigner Grundkrankheit operiert wurden und werden. Somit erleben möglicherweise die meisten Conduit-Patienten – aufgrund ihrer malignen Grunderkrankung und des höheren Lebensalters – den kritischen Zeitpunkt der Tumorentstehung nicht. Eine abschließende Beurteilung des Tumorrisikos von kontinenten versus inkontinenten Formen der Harnableitung ist anhand der vorliegenden Daten somit derzeit nicht möglich.

Die verkürzte mediane Latenzzeit für maligne Läsionen von 14 Jahren (range 1 – 30) in Conduits gegenüber 19 Jahren (range 2 – 40) in allen kontinenten Harnableitungen (einschließlich Zystoplastiken) begründet sich am ehesten mit der zur Operation führenden Grunderkrankung, die bei Conduits häufiger maligner Natur ist.

Während nach Harnleiterdarmimplantationen fast ausschließlich Adenome und Adenokarzinome beobachtet wurden, entstanden in den Harnableitungen über isolierte Darmsegmente auch gehäuft Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Karzinoide, ein anaplastisches Karzinom und ein Leiomyosarkom. Ob die Karzinoide im Zusammenhang mit der Harnableitung stehen, muß ebenso angezweifelt werden wie die Fälle, in denen eine genetische Disposition zur Tumorentstehung möglich erscheint ^[133,128,62,149,56].

Gleichwohl erfolgte in keinem der publizierten Fälle eine genetische Abklärung.

Bei 4 Patienten nach Zystoplastik waren ein Adeno- bzw. Siegelringzellkarzinom synchron mit einem Urothelkarzinom aufgetreten ^[59,30,205,78]. Warum sich ein anderes Tumorspektrum im Vergleich zur Ureterosigmoideostomie zeigt, ist bis heute unklar, läßt sich jedoch auch in tierexperimentellen Untersuchungen nachweisen. So fanden *Spencer*, *Kälble* als auch *Miersch* übereinstimmend neben Adenokarzinomen auch Urothelkarzinome bei Ratten nach Ableitung über isolierte Darmsegmente, zum Teil traten auch Adeno- und Urothelkarzinome simultan auf ^[223,119,120,172]. Eine größere urointestinale Grenzfläche könnte für eine Tumorinduktion beider Epithelanteile verantwortlich sein. Andere Erklärungen wären eine evtl. längere Einwirkzeit und eine erhöhte Konzentration von Urin, welcher als Promotor der Karzinogenese wirken könnte, oder eine vollständig eigene Karzinogenese in Harnableitungen über isolierte Darmsegmente, die nicht der vermuteten Adenom-Karzinom-Sequenz bei Ureterosigmoideostomien entspricht. Auf die verschiedenen ätiologischen Theorien soll an anderer Stelle eingegangen werden.

Die Tumoren nach Ureterosigmoideostomie entstanden bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich an der urointestinalen Grenzfläche im Bereich der Harnleitermündung. Im Gegensatz dazu fallen bei der Analyse der Literaturdaten nach Harnableitung über isolierte Darmsegmente auch andere Tumorlokalisationen abseits der Anastomose auf. Nur ca. 58% der Tumoren in Harnableitungen unter Verwendung von isolierten Darmsegmenten mit Angabe der Lokalisation entstanden im Bereich der urointestinalen Anastomose, wobei zum Teil ungenaue oder fehlende Angaben bzw. ein ausgedehnter Befund, der keine eindeutige Primärlokalisation mehr zuließ, eine defizile Auswertung unmöglich machen. Über die Gründe für die unterschiedliche Tumorlokalisation in Harnableitungen über isolierte Darmsegmente im Vergleich zu Ureterosigmoideostomien kann spekuliert werden. Zum einen könnte erneut die größere urointestinale Grenzfläche mit einem stärkeren tumorinduktiven Reiz auch für die angrenzenden Epithelien verbunden sein, zum anderen könnte auch eine auf das Darmepithel einwirkende erhöhte Konzentration des promotorisch wirksamen Urins eine Rolle spielen. In Harnableitungen über isolierte Darmsegmente ist die Konzentration und die Einwirkzeit des Urins in der Regel größer als

im Kolon nach Ureterosigmoideostomie, wo eine Vermischung des Urins mit dem restlichen Darminhalt rasch zu einem Verdünnungseffekt führt. Diese These wird durch die radiologischen Studien von *Miersch* und *Vogel* unterstützt, die eine prompte Durchmischung von Urin und Stuhl im Rattendarm nach Ureterosigmoideostomie nachweisen konnten ^[172]. Da aber mehrfach Tumoren an den Ureterimplantationsstellen nach Umwandlung einer nur wenige Monate bestehenden Ureterosigmoideostomie berichtet wurden, ist die Bedeutung des Urins nicht überzubewerten. Wie schon oben erwähnt, ist auch eine eigene Karzinogenese in den isolierten Darmsegmenten denkbar. Weiterhin ist nicht auszuschließen, daß im Vergleich zu Ureterosigmoideostomien noch andere Faktoren eine Rolle in der Karzinogenese spielen könnten.

In isolierten Kolonsegmenten entstanden 28 der 67 statistisch auswertbaren malignen Harnableitungstumoren. Die Zahl der unter Verwendung von Ileum entstandenen Tumoren ist mit 39 um fast die Hälfte höher. Die absoluten Zahlen sprechen für ein erhöhtes Tumorrisiko unter Verwendung von Ileum.

Betrachtet man hingegen die medianen Latenzzeiten bis zur Entstehung maligner Läsionen von 12 Jahren (range 1 – 28) für das Kolon und 21 Jahren (range 2 – 40) für das Ileum wird ein Unterschied von 9 Jahren deutlich. Dieser Unterschied zugunsten des Ileums bleibt auch bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit maligner Grunderkrankung bestehen (mediane Latenzzeit 12,5 versus 7,5 Jahren), und reduziert sich bei Betrachtung von Patienten mit benigner Grunderkrankung auf 3 Jahre (mediane Latenzzeit 22 versus 19 Jahren). Dieser vermeintliche „Latenzzeitvorteil“ für Ileum ist möglicherweise jedoch nur durch die unterschiedlich große Anzahl von Fallberichten bedingt.

Ob die Tumorzinzidenz als unterschiedlich zu werten ist, ist angesichts der unklaren Zahl der weltweit operierten Harnableitungen unter Verwendung von isoliertem Ileum oder Kolon nicht sicher zu beantworten. Die klinischen Daten sprechen zumindest für eine identische Tumorzinzidenz, gleich welcher Darmabschnitte man sich bedient.

Bis zur endgültigen Klärung des Karzinomrisikos in unterschiedlichen Formen der Harnableitung unter Verwendung verschiedener intestinaler Segmente werden aufgrund

der zum Teil langen Latenzzeiten noch Jahre bis Jahrzehnte vergehen. Voraussetzung für eine mögliche vergleichende Risikoabschätzung ist eine lückenlose Dokumentation der Tumoren nach Harnableitung, am besten in Form einer zentralen und globalen Erfassung der (anonymisierten) Daten. Eine Erfassung aller weltweit durchgeführten Harnableitungsoperationen wäre ebenfalls wünschenswert, erscheint aber kaum durchführbar.

Fazit:

- Für alle über Darm harnabgeleitete Patienten besteht ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko.
- Das Tumorrisiko in Harnableitungen unter Verwendung von isolierten Kolon- oder Ileumsegmenten scheint identisch zu sein.
- Benigne Läsionen treten in Harnableitungen nach kürzerer Latenzzeit auf, was für eine Karzinogenese entsprechend der Adenom-Karzinom-Sequenz originärer Kolonkarzinome spricht.
- Eine zur Harnableitung führende maligne Grunderkrankung prädisponiert zu einem früheren Auftreten von Harnableitungstumoren.
- Kontinente Formen der Harnableitung scheinen ein ähnlich hohes Risiko wie die „nassen“ Formen (Conduits) zu haben.
- Das Tumorspektrum ist unter Verwendung ausgeschalteter Darmanteile variabler als nach Ureterosigmoideostomie, wobei die Ursache dafür noch unklar ist.
- Die Tumorlokalisation in Harnableitungen über isolierte Darmsegmente ist im Vergleich zu Ureterosigmoideostomien nicht ausschließlich auf die urointestinale Anastomose beschränkt, wobei die Ursache dafür noch unklar ist.
- Die Tumorgenese scheint in allen Formen der Harnableitung über isolierte Darmsegmente ähnlich zu verlaufen.
- Eine frühzeitige Entdeckung solcher primären Neoplasien mit z. T. schlechter Prognose ist für die Patienten lebensrettend.

4.1.4.

Patientenbetreuung nach Harnableitung

Wie wichtig eine engmaschige Kontrolle der harnabgeleiteten Patienten ist, wird durch die schlechte Prognose bei zu später Malignomdetektion deutlich. Bezüglich des Beginns der endoskopischen Kontrollen gab es bisher in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen. Bei Patienten nach Ureterosigmoideostomie empfahlen verschiedene Autoren mehrheitlich die jährliche Koloskopie, ein Autor sogar die halbjährliche Endoskopie, wobei Uneinigkeit bezüglich des postoperativen Beginns dieser Untersuchung herrschte. Die Vorschläge reichten vom 1. bis zum 12. postoperativen Jahr und müssen auch bei Patienten, deren Ureterosigmoideostomie unter Belassung der Ureterimplantationsstellen später umgewandelt wurden, durchgeführt werden ^[6,60,69,136,216,224,260]. Während Ng noch 1996 eine regelmäßige Endoskopie, Urinzytologie und ein Ausscheidungsurogramm nach Conduitanlage nicht als notwendig erachtete ^[179], sind die meisten anderen Autoren für eine jährliche endoskopische Kontrolle ab dem 1. – 10. postoperativem Jahr nach Harnableitung über isolierte Darmsegmente ^[3,62,67,141,240,252].

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie veröffentlichte Leitlinien zur Nachsorge von Patienten mit Harnableitung unter Verwendung von Darmsegmenten. Darin wurden neben vierteljährlicher kapillärer Blutgasanalyse, ein Urin-Status mit Kultur und eine Sonographie gefordert sowie die jährliche Endoskopie, jedoch ohne eine Empfehlung über den postoperativen Beginn zu geben ^[146].

Ab dem 1. postoperativen Jahr erscheint zusätzlich ein jährlicher Haemoculttest, die Bestimmung der Routinelaborparameter inclusive des CEA-Tumormarkers, eine Urinzytologie, eine komplette abdominelle Sonographie unter besonderer Beachtung der Nieren, die Anfertigung eines intravenösen Pyelogramms (IVP) und bei auffälligem Befund eines Computertomogramms (CT) oder Kernspintomogramms (MRT) des Abdomens und Beckens sinnvoll. Die Bedeutung der bildgebenden Diagnostik wurde in einer Studie, in der bei 645 nachbeobachteten Patienten in 6 Fällen (0,9%) ein maligner Tumor entdeckt wurde, als hoch eingeschätzt, da alle Tumoren durch Computertomographie und/oder Kernspintomographie entdeckt wurden ^[3]. Ein IVP war allerdings nur bei 2 Patienten angefertigt worden, eine endoskopische Abklärung erfolgte

nur bei persistierender Hämaturie, positiver Urinzytologie und auffälligem Befund in der Bildgebung ^[3]. Die Aussagekraft von CT und MRT ist erfahrungsgemäß niedriger als die endoskopische Abklärung. Zusätzlich ergibt sich während der Endoskopie die Möglichkeit der Diagnosesicherung bzw. der definitiven Therapie durch Probenentnahme oder Abtragung eines Adenoms. In der Routine-Nachsorge harnableiteter Patienten ist daher die Bildgebung mittels CT oder MRT nicht zu befürworten. Im Rahmen der Tumornachsorge bei Patienten mit maligner Grunderkrankung oder auch präoperativ zum Re-Staging bzw. zur Operationsplanung ist der Einsatz aber durchaus erforderlich und sinnvoll.

Da 11,9% (8/67) der malignen Tumoren nach Harnableitung über isolierte Darmsegmente nach einer Latenzzeit ≤ 5 Jahren entdeckt wurden ^[3,30,66,141,149,231,263], erscheint die jährliche endoskopische Kontrolle ab dem 1. postoperativen Jahr sinnvoll. Dies gilt auch für Patienten mit benigner Grunderkrankung, die in der Hälfte der Fälle mit einem frühen Harnableitungsmalignom betroffen waren ^[30,141,231], wobei allerdings nicht in allen Fällen der kausale Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Harnableitung gesichert ist. Die üblichen Nachsorgeschemata nach maligner Grunderkrankung bleiben darüber hinaus gültig.

4.1.5. Therapie von Harnableitungstumoren

Nach Ureterosigmoideostomie ist bei rechtzeitiger Erkennung eine lokale Exzision, ggf. auch endoskopisch, unter Erhalt der Harnleiterdarmimplantation möglich. Bei Malignomen ist ein Vorgehen entsprechend der Tumorchirurgie im Sinne einer Sigmaresektion bzw. einer tiefen anterioren Rektumresektion mit lokaler Lymphadenektomie zu empfehlen.

Bei den genannten sekundären Harnableitungstumoren unter Verwendung isolierter Darmsegmente variieren die Angaben zur Therapie von lokalen Exzisionen, auch endoskopisch, über partielle Exstirpation unter Erhalt der Harnableitung bis hin zu der totalen Exstirpation mit Schaffung einer anderen Harnableitung. In einigen Fällen war

aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens keine Therapie mehr möglich.

Eine allgemeine Empfehlung zur Therapie solcher Tumoren kann nicht gegeben werden, vielmehr muß in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes des Patienten, der Tumorausdehnung und -lokalisation eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Hierbei ist angesichts der schlechten Prognose bei Fortschreiten der Erkrankung die Indikation zur radikalen Operation großzügig zu stellen. Auch die Entscheidung für eine adjuvante Chemotherapie ist individuell zu treffen.

4.2. Tierexperimentelle Beobachtungen

In zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten sind seit der Etablierung des Ratten-Modells von *Crissey et al* die histologischen Veränderungen an der urointestinalen Anastomose untersucht worden ^[38].

Das Auftreten von Tumoren an der urointestinalen Grenzfläche schwankte dabei je nach Rattenspezies, Operationsverfahren, Beobachtungszeitraum und Zusatzbehandlung mit Karzinogenen. In der ursprünglichen Arbeit von *Crissey, Steele* und *Gittes* mit Wistar-Furth-Ratten, die kein Karzinogen, Dimethylhydrazin (DMH), N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamid (FANFT) oder beide Karzinogene erhielten, waren insgesamt bei 12/17 (70,6%) Tieren Adenokarzinome an der Anastomose maximal 33 Wochen postoperativ nachweisbar, unabhängig davon, ob ein Karzinogen zusätzlich verabreicht wurde oder nicht ^[38,225]. Im Vergleich dazu entwickelten Tieren mit Rektumblase und proximaler Kolostomie unter den gleichen Versuchsbedingungen keine Tumore an der urokolonischen Anastomose. Auch die Kontrollgruppe, die eine Kolotomie mit anschließendem Nahtverschluß erhielt, wies keine Tumore auf ^[72,225]. Diese Ergebnisse konnten in Wistar-Furth- und Charles-River-CD-Ratten reproduziert werden, nicht aber in Lewis-Ratten, wobei eine Erklärung dafür bisher nicht gefunden wurde ^[72]. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 – 19 Monaten nach Vesikosigmoideostomie fanden *Daher et al* bei Wistar-Ratten keine Adenokarzinome, konnten aber ab der 10. postoperativen

Woche „adenocarcinom-like-lesions“ nachweisen. Solche Veränderungen waren bei Tieren, die einen gestielten Blasenpatch in das Sigma transplantiert bekamen, nicht nachzuweisen, was zuvor auch schon *Crissey et al* publiziert hatten ^[41].

Diese ersten Ergebnisse hielten nachfolgenden Untersuchungen nicht stand. In Experimenten der Arbeitsgruppe um *Kälble* fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamttumorinzidenz bei Hannover-Wistar-Ratten, die entweder nur eine Vesikosigmoideostomie oder eine Vesikosigmoideostomie mit proximaler Kolostomie erhalten hatten, gleich ob mit oder ohne zusätzlicher Applikation des Blasenkarzinogens N-Nitroso-N-Butyl-N(4-Hydroxybutyl)amin (BBNOH) ^[118,119,120]. Dafür änderte sich das Tumorspektrum. In den proximal kolostomierten Tiere traten neben den Adenokarzinomen auch Urothelkarzinome auf. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten *Miersch* und *Vogel*, die bei Hannover-Wistar-Ratten eine Ureterosigmoideostomie in der Technik nach Hohenfellner mikrochirurgisch bewerkstelligten ^[172]. Auch die passagere Separation der Anastomose vom Urinfluß für die Zeit der Wundheilung zeigte keine Änderung der Tumorinzidenz ^[119]. Durch Interposition eines Ileumsegmentes zwischen Blasenpatch und Sigma konnte hingegen in Wistar-Furth-Ratten die Tumorentstehung komplett vermieden, in einer anderen Studie der eigenen Arbeitsgruppe mit Hannover-Wistar-Ratten zumindest deutlich reduziert werden, wobei die entstandenen Adenokarzinome auch hier an der vesikointestinalen Anastomose lokalisiert waren ^[72,119]. Zuvor hatte *Shands* bei Wistar-HSD-Ratten durch eine Sigmainterposition (Operation einer Vesikosigmoideostomie an eine nach Roux-Y ausgeschaltete Sigmaschlinge) eine verringerte Tumorinzidenz nachweisen können ^[212]. In der gleichen Studie wurde erstmals eine mögliche tumorprophylaktische Wirkung von Pharmaka getestet. Weder Ammoniumchlorid noch Bikarbonat oder Vitamin C konnten bei vesikosigmoideostomierten Tieren eine Reduktion der Tumorinzidenz erzielen ^[212]. Alle malignen Tumoren waren Urothelkarzinome und jeweils an der urointestinalen Anastomose lokalisiert. Spätere tierexperimentelle Untersuchungen wurden mit verschiedenen Formen der Blasenaugmentation durchgeführt. *Oesch* und später *Badiola* entwickelten die Technik einer Zöko- bzw. Sigmazystoplastik nach kompletter Entfernung der Darmmucosa an Wistar- und Sprague-Dawley-Ratten und konnten eine Auskleidung

der denudierten Oberfläche durch das Urothel nach einem bzw. zwei Monaten nachweisen ^[181,9]. Diese beiden Studien untersuchten jedoch nicht die Tumorzinzidenz. Nachdem *Guan* nochmals ein Tiermodell für Enterozystoplastiken an Long-Evans-Ratten vorgestellt hatte, studierte *Klee* die Langzeitfolgen nach Gastrozystoplastik an dieser Rattenspezies ^[80,131]. Nach einer Zeit von 16 – 18 Monaten waren in den Gastrozystoplastiken zwar keine malignen Tumore, dafür aber andere histopathologischen Veränderungen inklusive glandulärer und plattenepithelialer Metaplasie, Hyperplasie, Papillome, Mukosaatrophie und fokaler Dysplasie aufgetreten. Metaplastische und hyperplastische Veränderungen waren in Anastomosennähe vermehrt nachweisbar ^[131]. *Spencer* publizierte als erste eine vergleichende Studie mit Sprague-Dawley-Ratten, die eine Kolo-, Ileozystoplastik oder eine Zystoplastik mit einem Thal-patch, einem intakten Ileumsegment, dessen Serosaseite nach intravesical gewendet ist, erhalten hatten ^[222]. Sie berichtete nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten über das Auftreten von je einem Urothelkarzinom sowohl in Ileo- und Kolozystoplastiken als auch in zwei Tieren, die einen Thal-patch erhalten hatten. Hyperplastische Läsionen, Papillome und Metaplasien wurden in allen drei Gruppen in großer Zahl entdeckt ^[222,223]. Zwar wies die Kontrollgruppe nach Zystotomie ebenfalls ein Urothelkarzinom auf, die anderen histopathologischen Veränderungen waren jedoch nicht nachweisbar ^[223]. Auch war kein signifikanter Unterschied zwischen Ratten mit bakterieller Besiedelung der Blase und bakteriell unbesiedelten Tiere bezüglich dem Auftreten der Hyperplasien festzustellen ^[223]. *Young* präsentierte eine ähnliche Studie mit Wistar-Ratten und detektierte trotz einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Monaten keine malignen Tumoren, dafür aber urotheliale Papillome bei 33% der Tiere mit Vesikosigmoideostomie und bei 13% bzw. 15% der Tiere mit Ileo- und Sigmazystoplastik. Diese wurden vom Autor als vergleichbar zu den in der Literatur beschriebenen malignen Veränderungen bewertet ^[268]. Im selben Jahr berichtete eine andere Arbeitsgruppe ebenfalls über multifokale oder superfizielle Metaplasie ohne Hinweis auf Malignität nach einem Jahr bei 65,4%, 50% und 55% der Sprague-Dawley-Ratten, die eine Gastro-, Sigma- oder Ileozystoplastik erhalten hatten. Papilläre Hyperplasie wurde dagegen in 53,8% und 40,9% der Tiere mit Gastro- und Sigmazystoplastik gefunden, nicht aber bei Tieren mit Ileozystoplastiken ^[23]. Die Autoren wiesen auf die Probleme der unterschiedlichen Termini

und Definitionen bei der Beschreibung histopathologischer Befunde hin und lehnten die Bezeichnung „neoplastisch“ oder „präneoplastisch“ für die beobachteten Veränderungen ab. *Little* verglich Gastro-, Ileo- und Sigmazystoplastiken in Long-Evans Ratten und fand in 1/10, 3/10 und 1/10 Tieren ein Karzinom. In allen Tieren waren im Vergleich zur Kontrollgruppe Hyperplasien und Metaplasien, in einigen zusätzlich Blasenpapillome zu verifizieren ^[150]. Kürzlich erschien eine weitere Arbeit, die histologische Veränderungen in Gastrozystoplastiken nach Devaskularisation des Blasenpatches bei Sprague-Dawley-Ratten untersuchte ^[26]. Die Autoren postulierten, bei geringer Tierzahl und einer Nachbeobachtungszeit von nur 6 Monaten, eine reduzierte Hyperplasie bei den nach 2 Monaten devaskularisierten augmentierten Blasen, ohne jedoch eine Reduktion von Dysplasien und Metaplasien zu erzielen ^[26].

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse von fehlenden malignen Tumoren an der Anastomose stehen im Widerspruch zu den bisherigen Veröffentlichungen von *Kälble et al* ^[118,119,120]. Orientierend an den früheren tierexperimentellen Versuchen mit Hannover-Wistar-Ratten von *Kälble*, wurde die Entstehung maligner Tumoren an der urointestinalen Anastomose, insbesondere bei den vesikosigmoideostomierten Tieren, in ca. einem Drittel der Tiere erwartet. Tatsächlich fanden wir nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten weder bei den Tieren nach Vesikosigmoideostomie noch bei den Tieren, die eine Ileo- bzw. Sigmazystoplastik erhalten hatten, maligne Tumoren. In einem hohen Prozentsatz von bis zu 80% konnten in Ratten nach Vesikosigmoideostomie Urothelpapillome, z.T mit Metaplasie nachgewiesen werden. Nur 11,5% der Tiere mit Sigma- und 4,5% der Tiere mit Ileum-Blasenaugmentation wiesen diese Veränderungen ohne Nachweis einer Metaplasie auf. Eine Fehlerquelle für den Mangel an malignen Tumoren hätte eine fehlerhafte oder zumindest differente histopathologische Begutachtung der Operationspräparate sein können. *Daher* verfehlte den eindeutigen Nachweis von malignen Neoplasien in Wistar-Ratten nach Vesikosigmoideostomie bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 – 19 Monaten. Er ließ von fünf verschiedenen Pathologen die Präparate begutachten und erhielt am Ende vier unterschiedliche Ergebnisse ^[41]. *Buson* erkannte ebenfalls das Problem der sehr

individuellen Benutzung der pathologischen Definitionen und Termini ^[23]. Die Präparate in der vorliegenden Arbeit wurden jedoch von zwei Pathologen, die schon an den früheren Studien von *Kälble et al* beteiligt waren, begutachtet. Erfahrungen in der Bewertung von Präparaten nach Harnableitungsoperationen lagen somit ausreichend vor. Desweiteren erfolgte die Beurteilung der Präparate unabhängig voneinander, um eine gegenseitige Einflußnahme auszuschließen. Die Wahrscheinlichkeit der Fehldeutung einer malignen Veränderung als benigne wurde dadurch ausgeschlossen. Warum keine Malignität bei den Vesikosigmoideostomierten Tieren nachweisbar war, bleibt unklar. Möglich erscheint eine genetische Veränderung der verwendeten Rattenspezies Han:Wist. Unter günstigen und weitgehend konstanten Umweltbedingungen treten genetische Einflüsse deutlicher hervor ^[44,45]. Ein Vergleich der bei den Tieren aufgetretenen nicht-urologischen Tumoren mit den Publikationen von *Deerberg* bringt allerdings keinen entscheidenden Hinweis ^[44,45]. Während er bei 305 weiblichen Han:Wistar-Ratten kein Leberhämangiom, bei 3,61% Cholangiome ab dem 3. Lebensjahr und bei 19,67% Fibroadenome der Mamma ab dem 2. Lebensjahr beschrieb, fanden sich bei den Tieren in diesem Versuch solche Tumoren in 0,69% (1/144), 1,38% (2/144) und 0,69% (1/144) der Fälle bis zum Ende des ersten Lebensjahres. Angesichts der geringen Mortalitätsrate von nur 1 – 2% bis zum Ende des ersten Lebensjahres in der Hannoveraner Versuchstierzucht, konnte *Deerberg* allerdings nur 6 natürlich verstorbene weibliche Han:Wist-Ratten sezieren ^[44]. Das genetische Faktoren aber durchaus eine Rolle spielen könnten unterstreicht die „Tumoresistenz“ der Lewis-Ratten nach Vesikosigmoideostomie ^[72]. Kein anderer Autor hat diese Spezies je wieder verwandt, das Phänomen blieb ungeklärt.

Die hier erhobenen Ergebnisse der augmentierten Tiere stehen mit denen in der Literatur im Einklang. Bis auf *Spencer* und *Little* hatten auch andere Arbeitsgruppen keine Malignität nachweisen können, umsomehr Urothelpapillome, Urothelhyperplasien und entzündlich infiltrierte Submucosa mit verstärkter Fibrosierung ^[223,150]. Die Papillomhäufigkeit entsprach denen von *Young* und betrug 11,6% nach Sigma- und 4,5% nach Ileozystoplastik ^[268]. Nahezu alle Präparate der Tiere zeigten eine Urothelhyperplasie, die meist als mäßig bis schwer bewertet wurde. Im Gegensatz dazu berichtete *Buson* über

eine fehlende Hyperplasie bei Tieren mit Ileozystoplastik ^[23]. Diese Angabe bezog sich jedoch allein auf den Darmanteil und nicht auf das Urothel.

Die in allen Gruppen beobachteten proliferativ-hyperplastischen Veränderungen wurden von den beiden an dieser Arbeit mitwirkenden Pathologen als nicht maligne eingeordnet. Das Problem besteht jedoch in der Bewertung solcher Veränderungen, die von anderen Autoren ebenfalls regelmäßig berichtet wurden ^[23,35,41,131,150,172,223,233,268]. In den meisten Publikationen erfolgte die Beurteilung als „präneoplastisch“ oder „prämaligne“ ^[35,41,172,233], *Little* rechnete sogar die Papillome selbstverständlich in die Tumorzinzidenz mit ein ^[150]. Andere sind in der Bewertung deutlich vorsichtiger und sprachen von „möglicherweise prämaligne“ und von einer noch unklaren Bedeutung, die noch weitere Forschung erfordere ^[268,131]. Eine klare Stellungnahme erfolgte von *Buson*, der eindeutig für „nicht-prämaligne“ plädierte ^[23]. Angesichts der klinischen Daten und der unbestreitbaren Veränderungen in beiden aufeinandertreffenden Epithelien ist die Prämaliginitätsvermutung jedoch naheliegend.

Bisher hatte ein Autor versucht, die Tumorentstehung nach Harnableitung durch Pharmaka zu beeinflussen, die in erster Linie den pH-Wert des Urins verändern ^[212]. Angesichts vieler Fallberichte über den protektiven Effekt nicht-steroidaler Antirheumatika bei der Entstehung von Kolonkarzinomen und deren Vorstufen, wurde in dieser Arbeit erstmals Ibuprofen bei vesikosigmoideostomierten Ratten angewandt. Die proliferativ-hyperplastischen Veränderungen wurden hierdurch im Vergleich zu Tieren, die kein Ibuprofen appliziert bekamen, allerdings nicht reduziert. Vielmehr entstand bei einem Tier, welches Ibuprofen erhalten hatte, an der vesikokolonischen Anastomose ein Adenom. Gleichwohl ist eine abschließende Beurteilung bezüglich einer Tumorsektion bei Harnableitungstumoren durch Ibuprofen nicht möglich, zumal in nachfolgenden Versuchen eine erhöhte Expression der Cyclooxygenase-2 an der urointestinalen Anastomose nach Vesikosigmoideostomie nachgewiesen werden konnte ^[5], wie sie auch schon für Kolontumore bei Tier und Mensch beschrieben wurde. Klinische Chemopräventionsstudien zeigten unter regelmäßiger Einnahme von non-steroidal-

antiinflammatory drugs (NSAIDs), zu denen auch Ibuprofen zählt, eine Reduktion des relativen Risikos an Kolonkrebs zu erkranken oder zu sterben ^[27,32,139,163,164,219,249]. Der Nachweis der erhöhten Expression von COX-2 nach Vesikosigmoideostomie im Rattendarm läßt eine wichtige Rolle der COX-2 und ihrer Syntheseprodukte, den Eicosanoiden, vermuten. Es wird Aufgabe weiterer tierexperimenteller und klinischer Studien sein, die Frage einer effektiven und nebenwirkungsarmen Chemoprävention zur Vermeidung von Harnableitungstumoren zu klären. Die COX-2 und ihre Produkte sind hierbei nur ein vielversprechender Ansatzpunkt (siehe auch Kapitel 4.5.).

4.3. Histologische und biochemische Veränderungen

Über die histologischen Veränderungen nach Harnableitungsoperationen berichteten schon viele Autoren ^[17,43,87,88,175,186,190,196]. Der Schweregrad korreliert mit dem zeitlichem Abstand zur Operation, was auch im Tierversuch bestätigt werden konnte ^[43,87,150,175,196,223]. Die von *Deane* beobachteten Veränderungen in 20 Ileum-Conduits, die zwischen 8 Monaten und 25 Jahren in Gebrauch waren, betrafen alle Schichten der Mucosa, während die Muskulatur und die Serosa unbeteiligt waren ^[43]. Bei allen untersuchten Conduits wurde sowohl eine partielle oder subtotal villöse Atrophie in Nähe der ureterointestinalen Anastomose oder dem Stoma als auch eine chronische entzündliche Infiltration der Mucosa gefunden ^[43]. In einigen Conduits fanden sich pseudo-pylorische Metaplasien, kolonische Metaplasie oder lokal begrenzte epitheliale Atypien ^[43]. Die Muskularis mucosae zeigte sich verdickt und aufgesplissen, die Submucosa war ödematös aufgetrieben und die Lymphabflußwege dilatiert ^[43]. Ähnliche Ergebnisse wurden von *Hanke* berichtet, der mit zunehmenden Abstand zur Operation chronisch entzündliche Reaktionen, hyperregeneratorische Veränderungen und eine Dysplasie der Dünndarmschleimhaut von Ileum-Conduits feststellte ^[87]. *Reifferscheid et al* wiesen in Ileum-Conduits von 13 Patienten – 14 Tage bis 8 Jahre postoperativ – mit zunehmender Funktionsdauer eine progressive Zottenatrophie nach, die beginnend mit einer Zottenverplumpung über Synechiebildungen bis hin zur subtotalen Atrophie der Dünndarmzotten bei gleichzeitig

zunehmender Kryptenelongation reichte ^[196]. Die Schleimhautdicke nahm somit nur geringfügig ab (Umbau vom hyperregeneratorischen Typ). Die Veränderungen betrafen nicht zwangsläufig die gesamte Schleimhaut, sondern konnten auch nur inselartig in Erscheinung treten. Über die Hälfte der untersuchten Specimen zeigten eine entzündlich-zellig infiltrierte Submucosa ^[196]. *Thomas* fand bei 17 untersuchten Patienten 10 bis 17 Jahre nach Anlage eines Ileum-Conduits, neben der unterschiedlich ausgeprägten villösen Atrophie, eine Metaplasie der Mucosa mit Kryptenhyperplasie und in einem Fall eine glanduläre Metaplasie. Desweiteren berichtete er über eine an das Kolon erinnernde Schleimzusammensetzung^[241].

In Biopsien von 15 Kolon-Conduits bei Kindern 5 bis 15 Jahre postoperativ fanden *Moorcraft et al* schwere atrophische Prozesse und massive chronisch-entzündliche Veränderungen, und beurteilten diese wegen der positiven Zeit-Schweregrad-Korrelation als prämaligne ^[175].

Kontinente Reservoirs und Zystoplastiken legten ebenfalls die beschriebenen histologischen Veränderungen an den Tag ^[47,48,88,159,180,186,190]. Die wohl umfangreichste Studie zu diesem Thema publizierte *Parenti* ^[186]. Sie studierte an Biopsien von 90 Patienten mit einer Ileum-Neoblase über einen Zeitraum von 6 bis 96 Monaten die histologischen Veränderung und die Schleimsekretion. Sie postulierte, ähnlich wie andere Autoren vor ihr, eine biphasische Anpassung der Mukosa an die veränderten Bedingungen mit einer frühen inflammatorischen Phase und einer sich anschließenden regressiven Phase ^[186,196]. Nach einer anfänglichen lymphoplasmatischen Infiltration der Darmzotten, einer Verdickung der Mukosa und einer dadurch bedingten relativen Verkürzung der Zotten ist nach 12 Monaten die Entzündungsreaktion rückläufig, die Zottenhöhe nun tatsächlich reduziert mit einer Umkehrung des Zotten-Krypten-Index ^[65,186]. Nach 1 Jahr zeigt sich außerdem eine Zunahme der Becherzellen, deren Verhältnis zu den Enterozyten sich ebenfalls umkehrt. 24 – 36 Monate postoperativ erreicht die Becherzellhyperplasie ihren Höhepunkt mit der Bildung eines vermehrt sulfomucinhaltigen Schleims ^[65,186]. Dieser reduziert sich in der Folgezeit und nach 72 Monaten ist keine Mucinproduktion mehr nachweisbar. Die Mukosa ist auf eine einfache Schicht kubischer Zellen abgeflacht, die Lamina propria ist fibrosiert mit nur noch vereinzelt lymphoplasmatischen Infiltraten

[65,186]. Die Zottenatrophie ist in der Regel schon nach 4 Jahren abgeschlossen. *Hansson* studierte licht- und elektronenmikroskopisch jeweils zwei Kock-Pouches bei Hunden und Menschen [88]. Neben den schon bekannten morphologischen Befunden zeigten sich auch intrazelluläre Veränderungen, so z.B. eine Desorganisation des terminalen Netzes als auch eine Abnahme der Zellorganellen [88]. Ähnliches berichtete *Di Tonno* für Ileum-Neoblasen [47]. Stellvertretend für Reservoirs unter Verwendung von Dickdarm mag die Veröffentlichung von *Mannson* stehen, der bei 13 Patienten mit einem kontinenten Zökumpouch und einer Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren ähnliche Veränderungen beschrieb [159].

Diese Untersuchungen am Menschen stimmen sehr gut mit den tierexperimentellen Ergebnissen verschiedener Autoren und den eigenen Ergebnissen überein [84,131,150,223]. Neben dem vermehrten Auftreten von Blasenpapillomen in den verschiedenen Formen der Harnableitungen bei Ratten zeigten sich regelmäßig entzündlich hyperplastisch bedingte Läsionen, Hyperplasien, zystische Dilatationen, fokale Dysplasie und glanduläre Metaplasien aber eben auch Atrophie der Magendrüsen bei Gastrozystoplastiken und eine Mukosaatrophie mit Verlust der Mikrovilli und einem verminderter Zotten-Krypten-Index nach Vesikoileosigmoideostomie [84]. Bei den Untersuchungen der entnommenen Präparaten in dieser Arbeit wurden keine elektronenmikroskopischen Untersuchungen durchgeführt.

Auch die veränderte Glykoproteinzusammensetzung der schleimproduzierenden Darmabschnitte wurde bezüglich der Bedeutung für die Tumorentstehung oder als prognostischer Marker untersucht [186]. Während im normalen Ileum vorrangig Sialomucine, im normalen Kolon jedoch Sulfomucine produziert werden, ändert sich die Zusammensetzung in Abhängigkeit des verwendeten Darmsegments [186]. In Ileumneoblasen werden dann vermehrt Sulfomucine, in Ureterosigmoideostomien, Kolon-Conduits und kontinenten Zökum-Pouches vermehrt Sialomucine sezerniert [48,65,70,159,161,243,246]. Die anfängliche Einschätzung einer vermehrten Sialomucin-Produktion als präneoplastisch – oder gar die Verwendung als prognostischen Marker bei Kolontumoren auch nach Ureterosigmoideostomie – ist der Einsicht der meisten Autoren gewichen, daß es sich bei den morphologischen Veränderungen in den Darmsegmenten

nach Harnableitung um eine adaptative Antwort der Darmschleimhaut auf einen chronisch irritativen Reiz handelt, sowohl was die veränderte Schleimzusammensetzung als auch die histologischen Veränderungen betrifft, insbesondere nachdem eine vermehrte Sialomucinproduktion auch bei benignen Erkrankungen des Darmes beschrieben wurde [29,43,48,186,246].

Nur *Moorcraft* bewertete die Veränderung der Schleimzusammensetzung als prämaligne, andere halten eine Assoziation mit der Neoplasieentwicklung zumindest für möglich [48,175,214,243].

Fazit:

- Die Tiermodelle der Ureterosigmoideostomie, der Blasenaugmentationen und der kontinenten Ersatzblasen sind geeignet, die Situation beim Menschen bezüglich Latenzzeit, Tumorspektrum, Lokalisation der Tumoren und Histologie, bezogen auf das Lebensalter, zu simulieren. Ungeklärt bleibt dabei die einmalig beschriebene nicht erfolgreiche Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Lewis-Ratten.
- Basierend auf den histopathologischen Untersuchungen bei Mensch und Tier kann von einer vergleichbaren Karzinogenese nach Harnableitung ausgegangen werden.
- Die Trennung von Stuhl und Urin verhindert eine Tumorentstehung nach Harnableitung nicht.
- Eine Aussage bezüglich des Risikos von kontinenten Formen der Harnableitungen gegenüber „nassen“ Formen ist anhand der bisherigen tierexperimentellen Beobachtungen nicht möglich und leitet sich gegenwärtig nur aus den klinisch erhobenen und publizierten Daten ab.
- Tierexperimentell ist auf eine ausreichend lange postoperative Überlebenszeit zu achten, da ohne zusätzliche Karzinogenapplikation mit einer verlängerten Latenzzeit zu rechnen ist. Dies begründet sich in dem Fehlen einer malignen Grunderkrankung bei den Tieren, die beim Menschen klinisch zu kürzeren Latenzzeiten führt. Somit ist ein tierexperimentell fehlender Tumornachweis häufig Folge zu kurzer Überlebenszeiten. Die minimale postoperative Überlebenszeit sollte ein Drittel der durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit nicht unterschreiten.

- Die Beeinflussung der Kolontumorentstehung durch prophylaktische Gabe von Pharmaka ist unter anderem für non-steroidal-antiinflammatory drugs (NSAIDs) tierexperimentell, in klinischen und epidemiologischen Studien bewiesen. Der Nachweis einer prophylaktischen Wirkung bei der Entstehung von Harnableitungstumoren steht sowohl tierexperimentell als auch klinisch noch aus (siehe Kap. 4.5.3.).

4.4. Theorien zur Ätiologie

Eine Vielzahl möglicher Ätiologien der Karzinogenese nach Harnableitung werden in der Literatur diskutiert, wobei einige mittlerweile falsifiziert, andere allgemein akzeptiert sind. Ein klarer Beweis für die höchstwahrscheinlich multifaktorielle Genese ist noch nicht erbracht.

Anknüpfend an die Versuche von *Crissey* – und der daraus resultierenden Hypothese, daß hydrolytische Enzyme aus dem Urin im Faeces befindliche Karzinogene aktivieren, die ihre höchste Konzentration an der ureterointestinalen Anastomose erreichen – vertreten viele Autoren die Ansicht, daß Urin eine karzinogene Wirkung, zumindest jedoch eine Promotor-Funktion besitzt ^[7,38,41,46,79,130,184,203,204,269]. Für diese Auffassung gibt es gute Gründe, läßt sich doch im Tierexperiment eine karzinogener Effekt des Urins nachweisen ^[7,43,46,51,184,203]. Im Urin konnten als aktive Substanzen epidermal-growth-factor (EGF) und transforming-growth-factor α (TGF α) isoliert werden ^[184,203,269]. Elektrolytverschiebungen und steigender Urin-pH könnten ebenfalls eine Rolle spielen, was tierexperimentell aber bisher nicht zu beweisen war ^[212,232]. Welche weiteren Moleküle oder Faktoren eine Promotor- oder Cokarzinogen-Funktion besitzen ist bislang noch unklar.

Als eine wesentliche Ursache für die Pathogenese wurde die endogene Bildung von N-Nitroso-Verbindungen diskutiert. Angesichts der in den 70er und 80er Jahren geringen Zahl an Fallbeschreibungen nach Harnableitungen über isolierte Darmsegmente und den

tierexperimentellen Ergebnissen von *Crissey et al* ließ sich vermuten, daß die Ursache für die neoplastischen Veränderungen an der ureterokolischen Anastomose in der gleichzeitigen Ableitung von Urin und Stuhl lag. Daraus resultierte die Hypothese, daß hydrolytische Enzyme des Urins im Stuhl befindliche Karzinogene aktivieren und diese an der Anastomosenstelle, wo sich Urin und Stuhl vermischen, ihre größte Aktivität entfalten ^[38]. Bei der Suche nach möglichen Karzinogenen fand *Stewart* bei 29 ureterosigmoideostomierten Patienten eine erhöhte Nitrosaminausscheidung, was von *Kälble* durch Untersuchungen an 21 Patienten bestätigt werden konnte ^[114,228]. Nitrosamine wurden für die Tumorentstehung nach Ureterosigmoideostomie verantwortlich gemacht. Bildung von Nitrosaminen erfolgt durch bakterielle Reduktion von Nahrungsnitraten, die zu 60 – 70% mit dem Urin ausgeschieden werden ^[113], in Nitrit und die anschließende Nitrosierung endogen sekundärer Amine ^[79,228,246]. Nach Harnableitung sind zwei Wege der Nitrosaminentstehung von Bedeutung: zum einen die bakteriell katalysierte, zum anderen die durch aktivierte Makrophagen bedingte Synthese ^[79,113,114]. N-Nitroso-Verbindungen werden für verschiedene menschliche Tumoren verantwortlich gemacht ^[46,50,61,78,228]. Ein Zusammenhang mit der Tumorentstehung nach Harnableitung schien offensichtlich. Allerdings wurde von *Kälble* und *Gröschel* in mehreren klinischen und tierexperimentellen Studien gezeigt, daß sowohl im menschlichen wie im Ratten-Darm keine vermehrte Synthese von N-Nitroso-Verbindungen im Vergleich zu Kontrollgruppen stattfindet und zudem keine der gefundenen Nitrosamine als kolonkarzinogen beschrieben worden sind ^[79,113,115,116,118]. Gegen eine herausragende Bedeutung von Nitrosaminen an der Tumorentstehung sprechen auch noch eine ganze Reihe anderer Gründe. Zum einen sind Tumoren an den Ureterimplantationsstellen auch nach Umwandlung einer nur wenige Monate bestehenden Ureterosigmoideostomie berichtet worden ^[14,83,105,206,213,259], zum anderen mehren sich in letzter Zeit die Berichte über Tumoren auch in Harnableitungen mit isolierten Darmsegmenten (s.o.). Eine schlüssige Begründung für die Lokalisation nur an der Anastomosennaht nach Ureterosigmoideostomie fehlt, konnten doch *Miersch* und *Vogel* in ihren Experimenten postoperativ ein promptes Vermischen von Urin und Stuhl nachweisen, was folglich zur Tumorentstehung auch anderswo im Kolon führen müsste ^[172]. Folglich kam es zur Abänderung der Nitrosamin-Theorie in der Form, daß die frühe

Einwirkung von Nitrosaminen während der Wundheilungsphase Ursache der Malignomentwicklung sei ^[72]. Jedoch minderte auch der um die Wundheilungszeit verzögerte Kontakt von Urin mit der Anastomose und dem Stuhl die Malignomrate im Tierexperiment nicht ^[119,120]. Vitamin C vermag als Antioxidans die Mutagenität von Nitrosaminen zu reduzieren ^[24,82,212,246]. Trotzdem sank unter Vitamin C-Applikation die Tumorzinzidenz uretersigmoideostomierter Tiere nicht ^[61,212,246]. Eine Korrelation zwischen der Vitamin C-Konzentration im Serum bzw. Urin/Stuhl-Gemisch und der Ausscheidung von Nitrosaminen war auch bei uretersigmoideostomierten Patienten nicht zu erbringen ^[116]. Nach Harnableitungsoperationen ist gehäuft eine Bakteriurie mit nitratreduzierenden Untergruppen von *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiellen* und *Pseudomonas* beobachtet worden, ein kausaler Zusammenhang konnte aber, angesichts einer Tumorentstehung bzw. histologischer Veränderungen auch bei sterilen Urinkulturen, nicht verifiziert werden ^[3,61,180,186,216]. Auch Untersuchungen an Ratten erbrachten keinen Kausalzusammenhang ^[23,131,223]. Diese Datenlage spricht gegen eine alleinige oder entscheidende Rolle der immer noch populären Nitrosamintheorie.

Histologische Untersuchungen der zur Harnableitung verwendeten Darmsegmente haben übereinstimmend eine chronische Entzündungsreaktion mit vorwiegend lymphoplasmatischer Infiltration und z.T. gering vermehrter Eosinophilie ergeben ^[61,78,175,186]. Die Ursache dieser inflammatorischen Antwort ist unklar. Eine bakterielle Ursache scheint unwahrscheinlich zu sein, da auch bei Patienten ohne rezidivierende Harnwegsinfektionen und mit steriler Urinkultur die gleichen Reaktionen auftreten ^[74,186]. Eine regelmäßige Infiltration mit Neutrophilen, wie bei einer akuten bakteriellen Entzündung zu erwarten wäre, ist bisher auch in der frühen postoperativen Phase nicht beschrieben worden. Zudem verläuft die vermehrte bakterielle Besiedelung der verwendeten Darmsegmente klinisch meist inapparent. Die vermehrte Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale und Stickstoffverbindungen, die zu „oxidativem Streß“ mit nachfolgenden DNA-Schädigungen führen können, erfolgt in erster Linie durch Makrophagen, neutrophile und eosinophile Granulozyten und Monozyten ^[164,211]. Diese Zellen wurden aber in den Biopsien aus Darmsegmenten nach Harnableitung nur in

geringer Anzahl gefunden (s.o.). Möglich erscheint im Rahmen der Entzündungsreaktion die Freisetzung von promotorisch wirksamen Substanzen, die potentiell karzinominduktiv wirken, oder eine durch die Entzündungsreaktion bedingte Sensibilisierung des Epithels für Karzinogene ^[61,67,74,78,193,246,252]. Zu den promotorisch wirksamen Substanzen gehören Arachidonsäuremetabolite, die die entzündungsbedingte Karzinogenese wesentlich mitbeeinflussen, aber auch Wachstumsfaktoren und Zytokine, die insbesondere die Tumorprogression begünstigen ^[211]. Untermauert wird diese Hypothese zum einen durch Studien, die eine Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel EGF, TGF und Zytokinen, aus Lymphozyten und Makrophagen in solchem Gewebe beschreiben ^[49,61,74,78,120,157,184,193,211], zum anderen durch eine erhöhte Expression der Cyclooxygenase-2 an der urointestinalen Anastomose nach Ureterosigmoideostomie im Tiermodell ^[5,121].

Anlehnend an das genetische Modell der kolorektalen Karzinogenese von *Fearon* und *Vogelstein* wurde auch auf die Möglichkeit von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen hingewiesen ^[57,78]. Genetischen Alterationen finden sich sowohl in Urothel- als auch Kolonkarzinomen und könnten zu der Karzinogenese an der urointestinalen Grenzfläche beitragen ^[78]. Angesichts des sehr breiten Tumorspektrums nach Harnableitung über isolierte Darmsegmente muß von einer originären Karzinogenese ausgegangen werden, so daß die Erkenntnisse von *Fearon* und *Vogelstein* nicht einfach übertragbar sind. Diese Annahme wird durch den Nachweis unterschiedlicher Cytochrom P-450-Isoenzyme in einem Adenokarzinom nach Ureterosigmoidostomie und einem klassischem Kolonkarzinom bestätigt ^[21].

Da fast alle Neoplasien, die in der Literatur nach Ureterosigmoideostomie beschrieben wurden, an der ureterokolischen Anastomose entstanden sind, suchten andere Autoren die ätiologische Ursache direkt an der Anastomose ^[79,118-122,172,201]. Hier wird eine proliferative Instabilität vermutet. Da nur ca. 54% der Tumoren nach Harnableitung unter Verwendung von Ileum und ca. 61% der Tumoren nach Harnableitung unter Verwendung von Kolon an der urointestinalen Grenzfläche auftraten, andere jedoch im vesikalen oder intestinalen Anteil, scheint die proliferative Instabilität nicht nur die Anastomosenregion

zu betreffen. Eine größere urointestinale Grenzfläche als Ursache für einen stärkeren irritativen Reiz kann für Blasenaugmentationen postuliert werden, nicht aber für orthotope Ersatzblasen oder Pouches, in denen es wiederum nur eine ureterointestinale Anastomose wie bei der Ureterosigmoideostomie (und ggf. zusätzlich eine urethrointestinale Anastomose) gibt. Denkbar ist die Freisetzung von Mediatoren aus Epithel, interstitiellem Gewebe und/oder Entzündungszellen, die sowohl am Urothel als auch Darmepithel wirksam werden können. In welchem Gewebe der Tumor dann als erstes entsteht, kann nicht vorhergesagt werden.

Die vielen unterschiedlichen Hypothesen und ungenaue begriffliche Konstrukte wie „proliferative Instabilität“ oder „irritativer Reiz“ können als Beweis dessen gelten, wie weit wir noch von einem Verstehen der Karzinogenese entfernt sind.. Die in dieser Arbeit referierten Theorien schließen sich nicht gegenseitig aus, vielmehr ist eine multifaktorielle Pathogenese wahrscheinlich, die durch eine Verzahnung der verschiedenen Mechanismen über eine Initiation, Promotion und Progression letztlich zur Tumorentstehung führt.

Die Problematik einer Malignomentstehung an neugeschaffenen Grenzflächen ist nicht allein ein urologisches Phänomen, bedenkt man z.B. die Entwicklung eines Magenstumpfkarcinoms nach Magenresektion oder die Dysplasie- bzw. Tumorentwicklung nach ileopouchanaler Anatomose ^[19,153,182,239]. Möglicherweise ist das Risiko der Malignomentstehung an neugeschaffenen Grenzflächen höher, je unterschiedlicher die Ursprungsgewebe sind. Zum Beispiel ist das Risiko für ein Magenstumpfkarcinom nach Billroth I-Operation (Gastroduodenostomie) im Tierversuch geringer als nach Billroth II-Operation (Gastrojejunostomie) ^[173,239]. Das Verständnis von Zell-Zell-Interaktionen und Signalübertragungen auf zellulärer und Zellverbandsebene wird essentiell für ein Verstehen der Karzinogenese von Anastomosentumoren sein. Ansatzpunkte hierfür ergeben sich aus der Grundlagenforschung zur Mehrschritt-Karzinogenese und den damit verbundenen intra- und extrazellulären molekularen und biochemischen Mechanismen.

4.5. Bedeutung biochemischer Veränderungen für die Karzinogenese und Chemoprävention

Durch hohe Prävalenz und Mortalität maligner Erkrankungen und die Notwendigkeit einer effektiven Prävention angetrieben, haben Studien zur Chemoprävention von Krebserkrankungen einen Einblick in die molekularen Mechanismen der Tumorpromotion in Tier und Mensch eröffnet. Biochemische Veränderungen der Tumorentstehung werden seitdem intensiv erforscht. In den Focus des Interesses ist neben der Ornithin-Decarboxylase insbesondere die Cyclooxygenase getreten, die in neoplastisch veränderten Geweben eine entscheidende Rolle für die Karzinogenese zu spielen scheint [4,27,32,61,152,156,163,246,256,258]

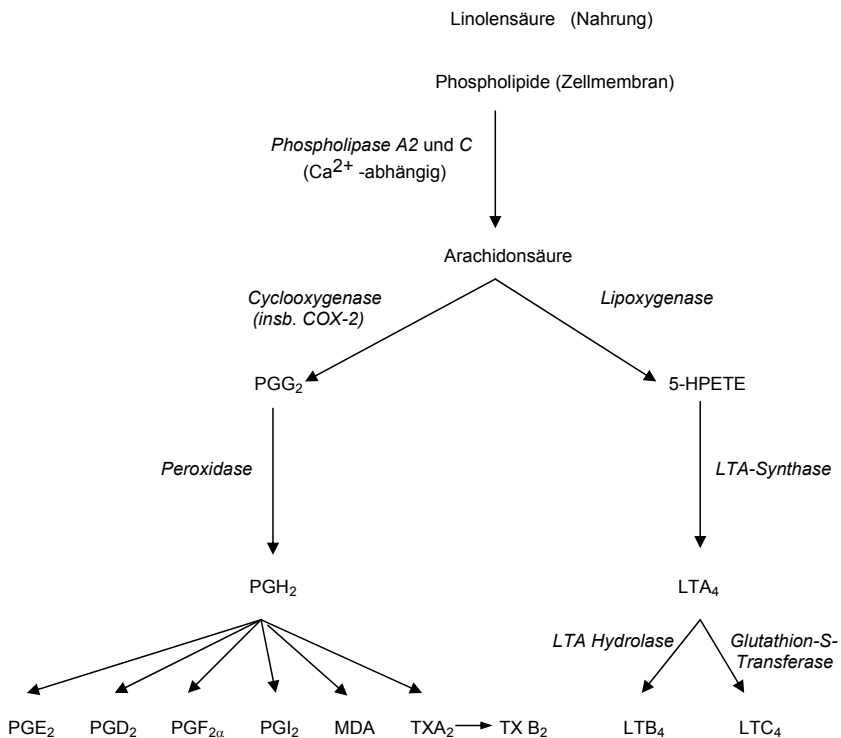
4.5.1. Cyclooxygenase und Eicosanoide

Seit der Entdeckung der Prostaglandine (PG) in den 30er Jahren, ist viel über ihre Funktionen in physiologischen und pathologischen Prozessen in Erfahrung gebracht worden. Auch im Rahmen der Mehrschritt-Karzinogenese (Initiation, Promotion, Progression) scheint den Prostaglandinen eine wichtige Rolle zuzukommen [4,32,156,163,211]. Prostaglandine sind Metaboliten der Arachidonsäure (AA). Über die Biosynthese gibt die Abb. 10 eine Übersicht.

Schon seit langem ist unter anderem der erhöhte Gehalt an PG in proliferativen menschlichen Geweben bekannt [15,16,108,156]. 1968 wurden erstmals deutlich erhöhte Werte von den Prostaglandinen E_2 (PGE_2) und $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) im Tumorgewebe als auch im Serum von Patienten, die an einem medullären Schilddrüsen-Karzinom erkrankt waren, nachgewiesen [156]. Sowohl in Tieren als auch in Menschen konnten daraufhin in verschiedenen Tumorgeweben, im Serum und im Drainageblut von Kolonkarzinomen erhöhte Werte an Prostaglandinen, insbesondere denen der E- und F-Serie, gefunden werden [4,15,16,108]. Die weitere Erforschung über die Rolle der PG bei der Krebsentstehung,

-progression und -metastasierung konzentrierte sich in erster Linie auf Haut-, Mamma-, Lungen- und Kolontumoren sowie Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Neben Zellkulturen dienten hierzu verschiedene Tiermodelle, wobei die Initiation der Karzinogenese durch genotoxische Substanzen, genetisch veränderte Mäuse (min-mice, APC-deficient mice) oder xenotransplantierte Mäuse erfolgte ^[4,27,32,163,164].

Abb. 10: Biosynthese der Arachidonsäuremetabolite (Eicosanoide).



Enzyme: *Cyclooxygenase* (COX), *Lipoxygenase*, *Peroxidase* (bzw. Peroxidaseaktivität der COX), *LTA-Synthase*=Leukotrien A-Synthase
 PG=Prostaglandin (G2, H2, E2, D2, F2α, I2), MDA=Malondialdehyd (mutagen!), TX=Thromboxan (A2, B2), 5-HPETE=5-Hydroperoxyeicosatetraenoylsäure
 (Abbildung modifiziert nach Lupulescu und Ara)

Erst später konnten die Schlüsselenzyme der Prostaglandinsynthese, die Cyclooxygenasen -1 und -2 (COX-1 und COX-2), entschlüsselt werden ^[249]. Während die COX-1 ubiquitär physiologische Funktionen wahrnimmt, gilt die COX-2 als ein „Notfall-Enzym“, welches in den meisten Geweben induzierbar ist, beispielsweise durch Wachstumsfaktoren (growth factors), Zytokine oder auch Tumor-Promotoren ^[4,27,32,163,164,156,249]. Dies führt zu einer Überexpression der COX-2 mit konsekutiver Akkumulation von Prostaglandinen, im Falle des Kolonkarzinoms insbesondere von PGE₂, welches stark immunsuppressiv wirkt ^[15,16,32,108,156,164]. Daneben können chemische Karzinogene durch die Peroxidase-Komponente der COX zu ultimativen Karzinogenen ko-oxidiert werden ^[163,164].

Prostaglandine selbst sind nicht karzinogen, wirken aber als Promotoren und Cokarzinogene ^[156,163]. Die Mechanismen, über die PG Einfluß auf die Tumorentstehung und -progression nehmen, sind außerordentlich komplex und bei weitem noch nicht verstanden. Die Signalübermittlung erfolgt über spezifische G-Protein-gekoppelte membranöse und auch nukleäre (PPAR = peroxisome proliferator-activated receptors) Prostaglandin-Rezeptoren, was verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden über second messenger wie Ca²⁺, cAMP, Inositoltriphosphat und Diacylglycerol bzw. eine Modulation der Gen-Transkription nach sich zieht ^[4,27,156,164]. Als Folge dessen wird die DNA-, RNA- und Proteinsynthese unterschiedlicher Gene und Produkte gesteigert, was zu Zellteilung und -proliferation führt ^[4,156,164]. Da die Effekte der Prostaglandine je nach beobachteter Zell- und Gewebeart gegensätzlich sein können, wird eine zellspezifische Wirkung vermutet ^[27].

Leukotriene (LT), ebenfalls Metaboliten der Arachidonsäure, werden über die Lipoxxygenase aus der AA gebildet (Abb.10). Genau wie die PG scheinen die LT potente Modulatoren der Zellfunktion zu sein, so daß sogar Ungewißheit darüber besteht, welche AA-Metaboliten in Hinblick auf Zelltransformation, Tumorwachstum und Metastasen-Bildung die bedeutendsten sind ^[4,27,32,164]. Nachgewiesene, durch die COX und Eicosanoide beeinflussbare Zellfunktionen, zeigt Tabelle 12 ^[27,32,164].

Die intrazellulären Mechanismen und Steuerungen, die zu den obengenannten Beeinflussungen der Zellfunktion führen, sind bei weitem noch nicht entschlüsselt. Allein

für die Verhinderung des programmierten Zelltods konnten bisher drei verschiedene Wege aufgezeigt werden, die nicht nur von der Prostaglandinkonzentration, sondern auch von der Konzentration der freien intrazellulären Arachidonsäure abhängig waren ^[27,32]. Das Zusammenspiel mit Hormonen, Wachstumsfaktoren (z.B. epidermal-growth-factor = EGF, transforming-growth-factor = TGF α), Vitaminen, Zytokinen und anderen Immunmodulatoren erfolgt auf vielfältige Weise, und sogar die Selbst-Promotion scheint ab einem gewissen Stadium der Kolonkarzinogenese möglich ^[4,27,156,164,191].

Tab. 12: Beeinflussbare Zellfunktionen durch COX-2 und Eicosanoide.

Apoptose	Zelladhäsion
Zellproliferation	Zellinvasion
Zellmigration	Angiogenese

4.5.2. Non-steroidal-antiinflammatory drugs (NSAIDs)

In Anlehnung an die oben beschriebenen Ergebnisse erfolgt konsequenterweise der Versuch, die Synthese von AA-Metaboliten zu hemmen. Verschiedene Forschergruppen haben Medikamente aus unterschiedlichen Substanzklassen in vitro und in vivo getestet ^[4,27,32,139,156,164,219]. Besondere Beachtung wird hierbei den non-steroidal-antiinflammatory drugs (NSAIDs) geschenkt. Diese Substanzklasse, zu der Medikamente wie Aspirin, Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Piroxicam, Naproxen, Ketoprofen, Sulindac etc. gehören, inhibiert unselektiv die COX-1 und -2. Eine neue Generation von Substanzen, die selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (Celecoxib, Rofecoxib) wirken dagegen primär an der COX-2. In vitro als auch in vivo konnten für die meisten der nicht-selektiven Pharmaka positive Effekte hinsichtlich der Absenkung des PG-Gehaltes, Tumorinzidenz, des Tumorwachstums, der Tumoranzahl pro Tier, dem körperlichen Zustand als auch der Metastasenbildung bei Darmtumoren nachgewiesen werden ^[27,32,156,164]. Für alle

Medikamente zeigte sich eine Reduktion der Tumorzahl pro Tier und eine Reduzierung der Tumorgroße ^[27].

Verschiedene klinische Studien konnten, nachdem der erste Bericht über 4 Patienten mit Gardener-Syndrom 1983 veröffentlicht worden war, für Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) eine Reduktion der Adenome in Anzahl und Größe bestätigen ^[32,139,219,255]. *Steinbach* konnte kürzlich in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie eine Reduktion der Polypen um 30% bei Patienten mit FAP durch Applikation von Celecoxib nachweisen ^[227]. Epidemiologische Studien zeigten eine Reduktion des relativen Risikos unter regelmäßiger NSAIDs-Einnahme an Kolonkrebs zu erkranken oder zu sterben^[32,139,219], was zu einer vorläufigen Zulassung von Celecoxib für die Behandlung von FAP-Patienten durch die Food and Drug Administration (FDA) führte ^[249].

Die Wirkungsweise der non-steroidal-antinfammatory-drugs (NSAIDs) wird zur Zeit intensiv erforscht und das Wissen darüber unterliegt einem ständigen Wandel. Neben den cyclooxygenase-abhängigen Mechanismen (s.o.) werden noch cyclooxygenase-unabhängige Mechanismen postuliert, obwohl der einzig bisher bewiesene molekulare Wirkmechanismus die Hemmung der Prostanoid-Biosynthese ist ^[86,164,249]. Mögliche Mechanismen der Wirkungsweise sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tab. 13: Mögliche Wirkmechanismen der NSAIDs.

Cyclooxygenase	Zellzyklus	Andere
Inhibition der COX-1 und/oder -2	Proliferationshemmung	Upregulation von Tumorsuppressor-Genen und ihren Produkten
PG-Synthese-Hemmung	Modulation Zelldifferenzierung	Downregulation von Onkogenen und ihren Produkten
<div> <div>→ NO-Signal ↑</div> <div>→ Bcl-2 ↓</div> <div>→ Ceramid ↑</div> </div>	<div> Zellzyklusarrest </div> <div> Apoptoseinduktion </div>	<div> Immunmodulation </div> <div> NFκB-Hemmung </div> <div> MAP-Kinase </div>

COX = Cyclooxygenase, PG = Prostaglandine, NO-Signal = Stick(stoff)oxid-Signalkaskade, Bcl-2 = anti-apoptotisches und anti-oxidatives Protein (Produkt des Onkogens bcl-2), Ceramid = von Sphingomyelin abstammend, NFκB = proinflammatorischer Transkriptionsfaktor, MAP = Mitogen-aktivierte Proteinkinase

4.5.3.

Cyclooxygenase-2 und Harnableitung

Die Cyclooxygenase-2 und Prostaglandine könnten auch eine Rolle bei der Tumorentstehung nach Harnableitung spielen ^[121,5]. Bei Hannover-Wistar-Ratten, die eine Vesikosigmoideostomie, Ileozysto- oder Sigmazystoplastik erhalten hatten, wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die COX-2-Expression an der urointestinalen Anastomose sowie im unoperierten Kolon untersucht ^[121,5]. Hierbei zeigte sich bei den Tieren nach Vesikosigmoideostomie eine erhöhte COX-2-Expression an der vesikosigmoidalen Anastomose, die mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation zwar abnahm, jedoch auch ein Jahr postoperativ noch signifikant erhöht war im Vergleich zur Kontrollgruppe und den blasenaugmentierten Tieren ^[121,5]. Das Kolon proximal der Anastomose wies mit zunehmendem Abstand zur Anastomose eine geringere COX-2-Expression auf ^[121,5]. Die COX-2-Expression an der urointestinalen Anastomose nach Ileo- und Sigmazystoplastik unterschied sich im Vergleich zur Kontrollgruppe allerdings nicht signifikant ^[121,5].

In der vorliegenden Arbeit konnte bei Hannover-Wistar-Ratten eine prophylaktische Wirkung des über das Trinkwasser verabreichten Ibuprofen auf die Tumorentstehung nach Vesikosigmoideostomie nicht nachgewiesen werden. Dies liegt an der fehlenden Malignomentstehung in den operierten Tieren. Eines der zwei histologisch gesicherten Adenome entstand in der mit Ibuprofen behandelten Gruppe, das andere in einem mit Sigma augmentierten Tier. Sowohl die Urothelpapillomhäufigkeit mit und ohne Metaplasie als auch die Häufigkeit der anderen beschriebenen und als prä maligne eingestuft Veränderungen waren gegenüber den Kontrolltieren unverändert (siehe Kap. 4.2.). Eine ausreichende Zufuhr des Medikamentes konnte durch die Messung der täglichen Trinkmenge nachgewiesen werden, sodaß ein Mangel an wirksamer Substanz ausgeschlossen werden konnte. Die durchschnittliche tägliche Ibuprofenaufnahme lag in dieser Studie mit $13,92 \pm 1,9$ mg/d (range 10,53 – 18,2 mg/d) im therapeutischen Bereich. Ab einer täglichen Ibuprofenaufnahme von 20,4 mg/kg KG/d (0,1 mmol/kg KG) bzw. von 32,68 mg/KG/d (0,16 mmol/kg KG) konnte bei Ratten mit Kolon- bzw. Blasen Tumoren ein

chemopräventiver Effekt nachgewiesen werden ^[127]. Dies entspricht bei einem 200g schweren Tier einer täglichen Wirkstoffzufuhr von 4,08 mg bzw. 6,54 mg Ibuprofen.

Unter der Annahme einer Multistep-Karzinogenese, die nicht unbedingt der Adenom-Karzinom-Sequenz entspricht, dieser aber durchaus sehr ähnlich sein kann, und unter Berücksichtigung der vielfältigen Funktionen der COX-2 und der Eicosanoide in der Karzinogenese ganz unterschiedlicher Tumoren, scheint die weitere Forschung zur Chemoprophylaxe nach Harnableitung mit NSAIDs lohnenswert. Dies insbesondere auch unter dem Gesichtspunkt, daß sowohl Blasen- als auch Kolontumore durch NSAIDs beeinflussbar sind und verschiedene Wachstumsfaktoren (EGF, TGF α) im Urin isoliert werden konnten, die mit der COX vielfältig interagieren.

Die Entstehung von Neoplasien an der urointestinalen Anastomose ist eine bekannte und weltweit akzeptierte Komplikation nach Ureterosigmoideostomie. In Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation ist das Risiko der Tumorentstehung bis zu 477fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Im Gegensatz dazu kann das Tumorrisiko in Harnableitungen unter Verwendung isolierter Darmsegmente noch nicht sicher eingeschätzt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, tierexperimentell und klinisch für verschiedene Formen der Harnableitungen die Inzidenzen, Latenzzeiten und das Tumorrisiko abzuschätzen und zu bewerten, mögliche Ursachen für die Tumorentstehung zu ermitteln und daraus Maßnahmen zur Tumorphylaxe abzuleiten.

In einem allgemein akzeptierten Rattenmodell für Ureterosigmoideostomie, bei dem eine Vesikosigmoideostomie unter Erhalt des Trigonum vesicae nach Durchtrennung der Urethra angelegt wurde, konnten in früheren Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen maligne Tumoren an der vesikokolonischen Anastomose bei ca. einem Drittel der Tiere nachgewiesen werden. Orientierend an den früheren Versuchen an Han:Wistar-Ratten von *Kälble et al* wurden Tiere in 4 Gruppen randomisiert, wobei zwei Gruppen (Gruppe 0 + 1) eine Vesikosigmoideostomie (VS) erhielten. In zwei weiteren Gruppen wurde eine Ileozystoplastik (IZP; Gruppe 3) oder eine Sigmazystoplastik (SZP; Gruppe 2) operiert, zur Simulation von kontinenten orthotopen Blasenersatztechniken und Blasen-augmentationen unter Verwendung von Ileum bzw. Kolon. Nach 52 Wochen waren in keiner der Gruppen maligne Harnableitungstumoren zu detektieren. Als Ausdruck einer chronischen Irritation wiesen jedoch nahezu alle histologischen Präparate der Tiere sowohl eine mäßige bis schwere Urothelhyperplasie, als auch eine entzündlich infiltrierte und fibrosierte Submucosa auf. In Zusammenschau mit den tierexperimentellen Arbeiten der eigenen sowie anderer Arbeitsgruppen muß von einer genetischen Veränderung der verwendeten Hannover:Wistar-Ratten ausgegangen werden, sodaß im Gegensatz zu früher keine Karzinome entstehen konnten.

Bezüglich der ätiologischen Faktoren der Tumorentstehung nach Harnableitung sind noch viele Fragen ungeklärt. Unter Berücksichtigung tierexperimenteller und klinischer Daten scheint eine multifaktorielle Pathogenese wahrscheinlich. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen gilt es in Zukunft zu entschlüsseln.

Einen Ansatzpunkt stellen hierbei Mediatoren dar. Bei Darmtumoren unterliegen z. Zt. die Eicosanoide und ihre Schlüsselenzyme, die Cyclooxygenasen (COX) und Lipoxxygenasen, intensiver Erforschung. Die genauen intra- und extrazellulären Mechanismen über die eine Tumorentstehung und -progression durch Eicosanoide begünstigt wird, sind bis dato noch ungeklärt. Im Rahmen eigener Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß auch bei der Tumorentstehung nach Harnableitung eine erhöhte COX-2-Expression und ein konsekutiver Konzentrationsanstieg der Prostaglandine eine bedeutende Rolle spielen könnte.

In oben dargestelltem Tiermodell wurde erstmals untersucht, ob Ibuprofen, ein Inhibitor der COX, wie schon für andere Tumoren beschrieben, eine tumorprotektive Wirkung hinsichtlich der Entstehung von Harnableitungstumoren hat. Während die Tiere der Gruppe 0 als Kontrolle dienten, wurde Tieren der Gruppe 1 zusätzlich Ibuprofen in therapeutischer Dosierung verabreicht. Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Häufigkeit von Harnableitungstumoren war in dieser Arbeit bei insgesamt fehlendem Tumornachweis jedoch nicht zu erbringen.

Die in der Weltliteratur bis April 2003 publizierten 81 Kasuistiken über sekundäre Tumoren in Harnableitungen unter Verwendung isolierter Darmsegmente, für deren Entstehung ursächlich die Harnableitung verantwortlich ist, wurden in dieser Arbeit erstmals zusammengefaßt und ausgewertet. Als Ergebnis zeigte sich für alle – kontinent oder inkontinent – über Darm harnabgeleiteten Patienten ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko mit einer vergleichbaren Tumorinzidenz für Dick- und Dünndarm. Eine maligne Grunderkrankung prädisponiert für ein früheres Auftreten der Tumoren.

Für die Patientenbetreuung nach Harnableitung ergibt sich aus den dargelegten Ergebnissen die Empfehlung der obligatorischen jährlichen Endoskopie ab dem 1. postoperativen Jahr, spätestens jedoch ab dem 3. postoperativen Jahr.

6.

Alphabetisches Literaturverzeichnis

1. Ahlstrand C, Herder A: Primary Adenocarcinoma of distal ileum used as outlet from right colonic urinary reservoir. *Scand J Urol Nephrol*, 32: 70-72, 1998
2. Albertini JJ, Sujka SK, Helal MA, Seigne JD, Lockhart JL: Adenocarcinoma in a continent colonic urinary reservoir. *Urology*, 84: 499-500, 1998
3. Ali-El-Dein B, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Abdel-Rahim M, El-Bahnasawy MS: Late uro-ileal cancer after incorporation of ileum into the urinary tract. *J Urol*, 167: 84-88, 2002
4. Ara G, Teicher BA: Cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors in cancer therapie. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 54: 3-16, 1996
5. Austen M, Birke M, Nüsing R, Kälble T: COX II-Expression an der urointestinalen Anastomose in verschiedenen Formen der Harnableitung im Tiermodell. *Urologe A Suppl* 1, 39: S126, P 9.10, 2000
6. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD: Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum*, 42: 1632-1638, 1999
7. Babaya K, Izumi K, Ozono S, Miyata Y, Morikawa A, Chmiel JS, Oyasu R: Capability of urinary components to enhance ornithine decarboxylase activity and promote urothelial tumorigenicity. *Cancer Res*, 43: 1774-1782, 1983
8. Badalament RA, Cirulli C, Zerick W, Lucas JG, Drago JR: Colon carcinoma associated with ureterosigmoidostomy. *J Surg Oncol*, 45: 207-211, 1990
9. Badiola F de, Manivel JC, Gonzalez R: Seromuscular enterocystoplasty in rats. *J Urol*, 146: 559-562, 1991
10. Banigo OG, Waisman J, Kaufman JJ: Papillary (transitional) carcinoma in an ileal conduit. *J Urol*, 114: 626-627, 1975
11. Bardenheuer B: Der extraperitoneale Explorationsschnitt. *Enke Verlag, Stuttgart*, 237ff, 1887
12. Barrington JW, Fulford S, Griffiths D, Stephenson TP: Tumors in bladder remnant after augmentation enterocystoplasty. *J Urol* 157: 482-486, 1997
13. Baum RD: Re: Adenocarcinoma in an ileal conduit: a late recurrence of urethral adenocarcinoma. *J Urol* 140: 382-383, 1988

14. Benchekroun A, Chefchaoui MC, Marzouk M, Faik M: Colonic polyps at the level of the site of an ureterosigmoidostomy 11 years after conversion of a Coffey operation to a continent ileocecal bladder. a case. *Prog Urol*, 6: 590-593, 1996
15. Bennett A, Del Tacca M: Prostaglandins in human colonic carcinoma. *Gut*, 16: 409, 1975
16. Bennett A, Del Tacca M, Stamford IF, Zebro T: Prostaglandins from tumours of human large bowel. *Br J Cancer*, 35: 881-884, 1977
17. Berg NO, Fredlund P, Månsson W, Olsson SÅ: Surveillance colonoscopy and biopsy in patients with ureterosigmoidostomy. *Endoscopy*, 19: 60-63, 1987
18. Bergenhem B: Ectopia vesicae et adenoma destruens vesicae, exstirpation of blåsan, implantation af ureterena i rectum. *Eira*, 19: 265, 1895
19. Bertario L, Russo A, Radice P, Varesco L, Eboli M, Spinelli P, Reyna A, Sala P: Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Hereditary colorectal tumors registry. *Ann Surg*, 231: 538-543, 2000
20. Bono Ariño A, Sanz Vélez JI, Esclarin Duny MA, Berné Manero JM, Vera Álvarez J: Adenocarcinoma de células en anillo de sello en colostoplastia. *Actas Urol Esp*, 17: 31-32, 2001
21. Brauers A, Baron J, Jung P, Winkeltau G, Füzesi L, Merk H, Jakse G: Expression of cytochrome P-450 2E1 messenger ribonucleic acid in adenocarcinoma at ureterosigmoidostomy site after bladder exstrophy. *J Urol*, 159: 979-980, 1998
22. Bricker EM: Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*, 30: 1511-1521, 1950
23. Buson H, Diaz DC, Manivel JC, Jessurun J, Dayanc M, Gonzalez R: The development of tumors in experimental gastroenterocystoplasty. *J Urol*, 150: 730-733, 1993
24. Cameron E, Pauling L, Liebovitz B: Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Res*, 39: 663-681, 1979
25. Camey M: A propos de 32 cystectomies totales. *J Urol Nephrol*, 73: 264-266, 1967
26. Campodonico F, Michelazzi A, Medica M, Favre A, Giglio M, Merlo F, Buffa P, Carmignani G: Histological changes following two-step flap gastrocystoplasty in rats. *Urol Int*, 68: 49-53, 2002

27. Cao Y, Prescott SM: Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol*, 190: 279-286, 2002
28. Cardini S, Smulevich E: Transitional carcinoma of the ureter and urinary tuberculosis. *Minerva Urol Nefrol*, 49: 33-37, 1997
29. Carini M, Faussone-Pellegrini MS, Scelci S, Serni S, Lapini A, Rizzo M: Adaptive morphological changes of the intestinal mucosa in orthotopic ileal bladder. Short-term and long-term evaluation. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 28: 527-536, 1996
30. Carr LK, Herschorn S: Early developement of adenocarcinoma in a young woman following augmentation cystoplasty for undiversion. *J Urol*, 157: 2255-2256, 1997
31. Carswell JJ, Skeel DA, Witherington R, Otken LB Jr.: Neoplasia at the site of uretero-sigmoidostomy. *J Urol*, 115: 750-752, 1976
32. Chan TA: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis, and colon-cancer chemoprevention. *Lancet Oncol*, 3: 166-174, 2002
33. Chiang MS, Minton JP, Clausen K, Clatworthy HW, Wise HA: Carcinoma in a colon conduit urinary diversion. *J Urol*, 127: 1185-1187, 1982
34. Coffey RC: Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA*, 56: 397-403, 1911
35. Cohen MS, Hilz ME, Davis CP, Anderson MD: Urinary carcinogen [nitosamine] production in a rat animal model for ureterosigmoidostomy. *J Urol*, 138: 449-452, 1987
36. Cordonniere JJ: Ureterosigmoid anastomosis. *Surg Gynecol Obstet*, 88: 441-446, 1949
37. Couvelaire R: Le réservoir iléal de substitution après la cystectomie totale chez l'homme. *J Urol*, 57: 408-417, 1951
38. Crissey MM, Steele GD, Gittes RF: Rat model for carcinogenesis in ureterosigmoidostomy. *Science*, 207: 1079-1080, 1980
39. Curran FT, Fuggle WJ: Transitional cell carcinoma in an ileal conduit. *Postgrad Med J*, 62: 769-771, 1986
40. Dabanian LJ, Nepjuk CA: Recurrent adenocarcinoma in an ileal loop: report of a case. *J Am Osteopath Assoc*, 84 (4): 354-355, 1984

41. Daher N, Gautier R, Abourachid H, Decaens C, Bara J: Rat colonic carcinogenesis after ureterosigmoidostomy: pathogenesis and immunohistological study. *J Urol*, 139: 1331-1335, 1988
42. Davis TA: Hamartoma of the urinary bladder. *Northwest Med*, 48: 182, 1949
43. Deane AM, Woodhouse CRJ, Parkinson MC: Histological changes in ileal conduits. *J Urol*, 132: 1108-1111, 1984
44. Deerberg F, Rapp KG, Pittermann W, Rehm S: Zum Tumorspektrum der Han: Wist-Ratte. *Z Versuchstierk*, 22: 267-280, 1980
45. Deerberg F, Rapp K, Rehm S, Pittermann W: Genetic and enviromental influences on lifespan and diseases in Han: Wistar rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, 14: 333-343, 1980
46. Deutz FJ, Rübben H, Küpper W, Hofstädter F: Morphological changes of urothelial and intestinal mucosa after ureterosigmoidostomy during experimental urogenic carcinogenesis. *Urol Res*, 17: 223-227, 1989
47. Di Tonno F, Fabris C, Mazzon E, Lavelli D, Milanesi C: Ultrastructural mucosal appearance in the ileal neobladder. *Eur Urol*, 31: 108-111, 1997
48. Di Tonno, Cassaro M, Bertoldin R, Vianello F, Di Pietro R, Lavelli D, Rugge M: Colonic metaplasia in the long-term follow-up of the ileal neobladder. *Eur Urol*, 39 Suppl 2: 15-18, 2001
49. Dolberg DS, Hollingsworth R, Hertle M, Bissell MJ: Wounding and its role in RSV-mediated tumor formation. *Science*, 230: 676-678, 1985
50. Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmähl D: Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. *Z Krebsforsch*, 69: 103-201, 1967
51. Edwards WH, Whitehead RH: Effects of vesicocolic anastomosis on the proliferation of colonic mucosa in a rat model. *Aus NZJ*, 65: 667-671, 1995
52. Egbert BM, Kraft JK, Perkash I: Undifferentiated sarcoma arising in an augmented ileocystoplasty patch. *J Urol*, 123: 272-274, 1980
53. Ekman H, Jacobsson B, Kock N, Sundin T: The functional behaviour of different types of intestinal urinary bladder substitutes. *CongrInt Soc Urol Lond*, 2: 213-217, 1964

54. El Otmany A, Hamada H, Al Bouzidi A, Oukheira H, Boujjida M, Souadka A, Amrani M, Jahid A, Belabbas M: Carcinome malpighien sur iléocystoplastie d'agrandissement pour vessie tuberculeuse. *Prog Urol*, 9: 534-536, 1999
55. Eraklis AJ, Folkman MJ: Adenocarcinoma at the site of ureterosigmoidostomies for exstrophy of the bladder. *J Ped Surg*, 13: 730-734, 1978
56. Erb RE, Kaufman AJ, Koch MO, Dutt KS: Adenocarcinoma in a sigmoid conduit: Case report. *Urol Radiol*, 12: 115-117, 1999
57. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759-767, 1980
58. Feeney D, Quesada ET, Sirbasku DM, Kadmon D: Transitional cell carcinoma in a tuberculous kidney: case report and review of the literature. *J Urol*, 151: 989-991, 1994
59. Fernandez-Arjona M, Herrero L, Romero JC, Nieto S, Martin R, Pereira I: Synchronous signet ring cell carcinoma and squamous cell carcinoma arising in an augmented ileocystoplasty. *Eur Urol*, 29: 125-128, 1996
60. Fichtner J: Follow-up after urinary diversion. *Urol Int*, 63: 40-45, 1999
61. Filmer RB, Spencer JR: Malignancies in bladder augmentations and intestinal conduits. *J Urol*, 143: 671-678, 1990
62. Frese R, Doehn C, Baumgärtel M, Holl-Ulrich K, Jocham D: Carcinoid tumor in an ileal neobladder. *J Urol*, 165: 522-523, 2001
63. Fujisawa M, Isotani S, Gotho A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S: Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. *Urology*, 55: 862-865, 2000
64. Fukutome T: Incidence of cancer in patients with active pulmonary tuberculosis. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 69: 98-102, 1978
65. Gatti R, Ferretti S, Bucci, G, Simonazzi M, Orlandi G: Histological adaptation of orthotopic ileal neobladder mucosa: 4-year follow-up of 30 patients. *Eur Urol*, 36: 588-594, 1999
66. Gazzaniga MS, Turbow B, Ahlering TE, Shanberg AM: Adenocarcinoma in an indianapolis pouch urinary diversion. *J Urol*, 163: 900, 2000

67. Gepi-Attee S, Ganabathi K, Abrams PH, MacIver AG: Villous adenoma in augmentation colcystoplasty: a case report and discussion of the pathogenesis. *J Urol*, 147: 128-130, 1992
68. Gersuny R: Offizielles Protokoll der KK-Gesellschaft in Wien. *Wien Klin Wochenschr*, 11: 990, 1898
69. Giannini O, Friedli A, Schärli AF: Sigmoid adenocarcinoma complicating ureterosigmoidostomy. *Pediatr Surg Int*, 14: 124-126, 1998
70. Gilchrist KW, Uehling DT, Starling JR: Cancer surveillance after ureterosigmoidostomy: colonic microscopic changes. *J Surg Res*, 36: 251-255, 1984
71. Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT: Construction of substitute bladder and urethra. *Surg Gynecol Obstet*, 90: 752-760, 1950
72. Gittes RF: Carcinogenesis in ureterosigmoidostomy. *Urol Clin North Am*, 13: 201-205, 1986
73. Goldman HB, Dmochowski RR, Noe HN: Nephrogenic Adenoma occurring in an augmented bladder. *J Urol*, 155: 1410, 1996.
74. Golomb J, Klutke CG, Lewin KJ, Goodwin WE, Kernion JB de, Raz S: Bladder neoplasms associated with augmentation cystoplasty: report of 2 cases and literature review. *J Urol*, 142: 377-380, 1989
75. Goodwin WE, Harris AP, Kaufman JJ, Beal JM: Open, transcolonic ureterointestinal anastomosis. *Surg Gyn Obst*, 97: 295-300, 1953
76. Gow JG, Barbosa S: Genitourinary tuberculosis. A study of 1117 cases over a period of 34 years. *Br J Urol*, 56: 449-455, 1984
77. Grainger R, Kenny A, Walsh A: Adenocarcinoma of the caecum occurring in a caecocystoplasty. *Br J Urol*, 61: 164-165, 1988
78. Gregoire M, Kantoff P, Wolf WC de: Synchronous adenocarcinoma and transitional cell carcinoma of the bladder associated with augmentation: case report and review of the literature. *J Urol*, 149: 115-118, 1993
79. Gröschel J, Riedasch G, KälbleT, Tricker AR: Nitrosamine excretion in patients with continent ileal reservoirs for urinary diversion. *J Urol*, 147: 1013-1016, 1992
80. Guan Z, Ricard G, Charest-Boulé L, Neilson K, Kiruluta G: Augmentation cystoplasty in rats: developement of an animal model. *J Urol*, 144: 461-465, 1990

81. Gutowski V: Über das gemeinsame Vorkommen von Lungentuberkulose und Lungenkrebs. *Med Welt*, 23: 129, 1972
82. Gutterman JB: Inhibition by L ascorbate of bacterial mutagenesis induced by two N-nitroso compounds. *Nature*, 268: 368-370, 1977
83. Guy RJ, Handa A, Traill Z, Mortensen NJ: Rectosigmoid carcinoma at previous ureterosigmoidostomy site in a renal transplant recipient: report of a case. *Dis Colon Rectum*, 44: 1534-1536, 2001
84. Hall MC, Koch MO, Halter SA, Dahstedt SM: Morphologic and functional alterations of intestinal segments following urinary diversion. *J Urol*, 149: 664-666, 1993
85. Hammer E: Cancer du colon sigmoïde dix ans après implantation des uretères d'une vessie exstrophée. *J d'Urol*, 28: 260-263, 1929
86. Hanif R, Pittas A, Feng Y, Koutsos MI, Qiao L, Staiano-Coico L, Shiff SI, Rigas B: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proliferation and on induction of apoptosis in colon cancer cells by a prostaglandin-independent pathway. *Biochem Pharmacol* 52: 237-245, 1996
87. Hanke P, Hofmann M, Schneider M, Jonas D: Histologische Veränderungen beim Ileumconduit in Abhängigkeit vom Zeitfaktor. *Dtsch Ges Urol*, 40: 110, 1988
88. Hansson HA, Kock NG, Norlén L, Philipson B, Trasti H, Åhrén C: Morphological observations in pedicled ileal grafts used for construction of continent reservoirs for urine. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 49: 49-61, 1978
89. Harford FJ, Fazio VW, Epstein LM, Hewitt CB: Rectosigmoid carcinoma occurring after uretereosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum*, 27: 321-324, 1984
90. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Lieskovsky G, Skinner DG: Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol*, 162: 77-81, 1999
91. Hartung W: Gesichtspunkte für die Begutachtung des Narbenkarzinoms der Lunge. *Prax Pneumol*, 31: 160-164, 1977
92. Harzmann R, Kopper B, Carl P: Karzinominduktion durch Harnab- oder -umleitung über Darmabschnitte? *Urologe A*, 25: 198-203, 1986
93. Harzmann R: Harnableitungskarzinom - Fiktion oder Realität? *Akt Urol*, 20: 179-183, 1989

94. Hasegawa S, Ohshima S, Kinukawa T, Matsuura O, Takeuchi Y, Hattori R, Murakami S: Adenocarcinoma of the bladder 29 years after ileocystoplasty. *Br J Urol*, 61: 162-167, 1988
95. Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K: The ileal neobladder. *J Urol*, 139: 39-42, 1988
96. Hautmann R: Harnableitung 1989. *Urologe A*, 28: 177-182, 1989
97. Hautmann R: Harnableitung 1996. *Urologe A*, 35: 279-283, 1996
98. Hautmann RE: 15 Jahre Erfahrung mit der Ileumneoblase. Was haben wir gelernt? *Urologe A*, 40: 360-367, 2001
99. Heitz-Boyer M, Hovelaque A: Création d'une nouvelle vessie et d'un nouvel urètre. *J d'Urol*, 1: 237-258, 1912
100. Higgs B, Ineson NR: Transitional cell carcinoma arising at the site of ureterosigmoidostomy. *Brit J Urol*, 55: 451- 452, 1983
101. Hinman F, Weyrauch HM: A critical study of the different principles of surgery which have been used in uretero-intestinal implantation. *Trans Am Assoc Gen Urin Surg*, 29: 151-156, 1936
102. Hohenfellner R, Planz C, Wulff HD, Moormann G, Romahn A, Kunkel R, Oberhausen E, Burmeister W, Straub E: Die transsigmoideale Uretreosigmoideostomie (Sigma-Rectum-blase): Operationstechnik und Gesamtkaliumbestimmung. *Urologe*, 6: 275-281, 1967
103. Hohenfellner R: Harnableitung 1996. *Akt Urol*, 5: A 14, 1996
104. Homem-de-Bittencourt PI Jr., Pontieri V, Curi R, Lopes OU: Effects of aspirin-like drugs on Walker 256 tumor growth and cachexia in rats. *Brazilian J Med Biol Res*, 22: 1039-1042, 1989
105. Huang A, McPherson GA: Colonic carcinoma after ureterosigmoidostomy. *Postgrad Med J*, 76: 579-581, 2000
106. Husmann DA, Spence HM: Current status of tumor of the bowel following ureterosigmoidostomy: a review. *J Urol*, 144: 607-610, 1990
107. Ishida T, Koizumi H: A case of adenocarcinoma of the reconstructed bladder following ileocystoplasty. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 88: 439-442, 1997

108. Jaffe BM: Prostaglandins and cancer: an update. *Prostaglandins*, 6: 453-461, 1974
109. Jalbert G, Castonguay A: Effects of NSAIDs on NNK-induced pulmonary and gastric tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett*, 66: 21-28, 1992
110. Jung JL, Abouelfadel Z, Dettloff H: Adénocarcinome développé sur une anse iléale après cystoplastie d'agrandissement. *Ann Urol (Paris)* 30: 69-71, 1996
111. Kadono Y, Koizumi H: A case of transitional cell carcinoma of the bladder with active urinary tract tuberculosis. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 93: 58-61, 2002
112. Kadow C, Heaton ND, Paes T, Yates-Bell AJ, Packham DA: Adenocarcinoma in a substitution caecocystoplasty. *Br J Urol*, 63: 649-650, 1989
113. Kälble T, Tricker AR, Berger MR, Geiss H, Staehler G: The role of nitrate, nitrite and N-nitrosamines in carcinogenesis of colon tumors following ureterosigmoidostomy. *Urol Res*, 18: 123-129, 1990 (a)
114. Kälble T, Tricker AR, Friedl P, Waldherr R, Hoang A, Staehler G, Möhring K: Ureterosigmoidostomy: long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol*, 144: 1110-1114, 1990 (b)
115. Kälble T, Tricker AR, Berger MR, Amelung F, Waldherr R, Hothorn L, Möhring K, Staehler G: Tumor induction in a rat model for ureterosigmoidostomy without evidence of nitrosamine formation. *J Urol*, 146: 862-866, 1991 (a)
116. Kälble T, Tricker AR, Hoang J, Schmidt-Gayk H, Staehler G: Effect of vitamin c on endogenous formation of N-nitrosamines in ureterosigmoidostomy patients. *Urol Int*, 46: 22-26, 1991 (b)
117. Kälble T: Karzinogenese nach Ureterosigmoideostomie im Vergleich zu anderen ureterointestinalen Harnableitungen – Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen - *Habilitationsschrift*, 1991 (c)
118. Kälble T, Schreiber W, Berger MR, Waldherr R, Amelung F, Möhring K, Staehler G: Karzinomrisiko in verschiedenen Formen der Harnableitung unter Verwendung von Darm. *Akt Urol*, 24: 1-7, 1993
119. Kälble T, Busse K, Amelung F, Waldherr R, Berger MR, Edler L, Riedmiller H: Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat modell. *Urol Res*, 23: 365-370, 1995
120. Kälble T: Ätiologie, Inzidenz und Prophylaxe von Tumoren in verschiedenen Formen der intestinalen Harnableitung. *Akt Urol*, 27: 166-174, 1996

121. Kälble T, Kleinhans B, Austen M, Nüsing R, Seyberth HJ, Amelung F, Riedmiller H: Prostaglandin synthesis at urointestinal anastomoses – essential role in tumor growth and prophylaxis following urinary diversion? *J Urol Suppl*, 159: 54, abstract 201, 1998
122. Kälble T, Austen M: Sekundäre Malignome nach Harnableitungen unter Verwendung von Darm. *Akt Urol*, 33: 120-123, 2002
123. Kamidono S, Arakawa S, Umezu K, Ishigami J: A rare case of adenocarcinoma of bladder following augmentation enterocystoplasty. *Acta Urol Jpn*, 31: 315-317, 1985
124. Kamyshan IS, Klimenko IA, Kirichenko SA: Urinary bladder cancer in patients with tuberculous and post-tuberculous cystitis. *Urlogiia*, 2: 21-24, 2000
125. Kedar R, Arger PH, Rovner ES, Nisenbaum HL: Colonic polyp in a urinary diversion causing hematuria: diagnosis on ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 19: 797-799, 2000
126. Kelloff GJ, Crowell JA, Boone CW, Steele VE, Lubet RA, Greenwald P, Alberts DS, Covey JM, Doody LA, Knapp GG, Nayfield S, Parkinson DR, Prasad VK, Prorok PC, Sausville EA, Sigman CC: Strategy and planning for chemopreventive drug development: clinical development plans. *J Cell Biochem Suppl*, 20: 55-62, 1994
127. Kelloff GJ, Crowell JA, Boone CW, Steele VE, Lubet RA, Greenwald P, Alberts DS, Covey JM, Doody LA, Knapp GG, Nayfield S, Parkinson DR, Prasad VK, Prorok PC, Sausville EA, Sigman CC: Clinical development plan: ibuprofen. *J Cell Biochem Suppl*, 20: 197-202, 1994
128. Kerfoot BP, Steele GS, Datta MW, Richie JP: Carcinoid tumor in an ileum conduit diversion. *J Urol*, 162: 1685-1686, 1999
129. Khoo NKS, Chan FPH, Saarloos MN, Lala OK: Immunotherapy of mammary adenocarcinoma metastases in C3H/HeN mice with chronic administration of cyclo-oxygenase inhibitors alone or in combination with IL-2. *Clin Exp Metastasis*, 10: 239-252, 1992
130. Kirby RS, Lloyed-Davies RW: Adenocarcinoma occurring within a caecocystoplasty. *Brit J Urol*, 57: 357-358, 1985
131. Klee LW, Hoover DM, Mitchell ME, Rink RC: Long term effects of gastrocystoplasty in rats. *J Urol*, 144: 1283-1287, 1990
132. Kleinhans B: Stoffwechselsituation und Tumorinzidenz bei Uretrosigmoidostomie nach Goodwin/Hohenfellner. Eine experimentelle Studie an der Hannover:WISTAR-Ratte. *Inaugural-Dissertation*, 1994

133. Kochevar J: Adenocarcinoid tumor, goblet cell type, arising in a ureteroileal conduit: a case report. *J Urol*, 131: 957-959, 1984
134. Kock NG: Intra-abdominal 'reservoir' in patients with permanent ileostomy. Preliminary observations on a procedure resulting in fecal 'continence' in five ileostomy patients. *Arch surg*, 99: 223-231, 1969
135. Koizumi S, Johnin K, Kataoka A, Nakai M, Tomoyoshi T: Adenocarcinoma occurring 37 years after augmentation ileocystoplasty for tuberculous bladder atrophy: report of a case. *Hinyokika Kiyo*, 43: 743-745, 1997
136. Koo HP, Avolio L, Duckett JW Jr.: Long-term results of ureterosigmoidostomy in children with bladder exstrophy. *J Urol* 156: 2037-2040, 1996
137. Kotanagi H, Ito M, Koyama K, Sato K, Kato T: Colon cancer in rectal bladder. *J Gastroenterol*, 36: 718-722, 2001
138. Kregel S, Goepel M, Meyer-Schwickerath M, Otto T, Rübgen H: Gibt es eine individuelle Entscheidung zur Harnableitung? *Urologe A*, 35: 291-296, 1996
139. Kubba AK: Non steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer: is there a forward? *Eur J Cancer*, 35: 892-901, 1999
140. Kulke MH, Mayer RJ: Carcinoid tumors. *N Engl J Med*, 340: 858-868, 1999
141. Lane T, Shah J: Carcinoma following augmentation ileocystoplasty. *Urol Int*, 64: 31-32, 2000
142. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS: Clean, intermittent selfcatheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol*, 112: 458-461, 1972
143. Leadbetter WF: Consideration of problems incident to performance of uretero-entrostomy: report of a new technique. *J Urol*, 65: 818-830, 1951
144. Leedham PW, England HR: Adenocarcinoma developing in an ileocystoplasty. *Br J Surg*, 60: 158-160, 1973
145. Leisinger HJ, Säuberli H, Schauwecker H, Mayor G: Continent ileal bladder: first clinical experience. *Eur Urol*, 2: 8-12, 1976
146. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Leitlinie zur Nachsorge von Patienten mit Harnableitung unter Verwendung von Darmsegmenten. *Urologe A*, 39: 483-485, 2000

147. L'Esperance JO, Lakshmanan Y, trainer AF, Jiang Z, Blute RD, Ayvazian PA: Adenocarcinoma in an Indiana Pouch after cystectomy for transitional cell carcinoma. *J Urol*, 165: 901-902, 2001
148. Lilien OM, Camey M: 25-year experience with replacement of the human bladder (Camey procedure). *J Urol*, 132: 886-891, 1984
149. Lisle D, Cataldo P, Bibawi SE, Wood M: Colonic adenocarcinoma occurring in an indian pouch. *Dis Colon Rectum*, 43: 864-867, 2000
150. Little JS, Klee LW jr., Hoover DM, Rink RC: Long-term histopathological changes observed in rats subjected to augmentation cystoplasty. *J Urol*, 152: 720-724, 1994
151. Llarena Ibarguren R, Pertusa Peña CP, Zabala Egurrola JA, Olaizola Furtos G: Adenocarcinoma de colon.Desarrollo sobre colocistoplastia. *Arch Esp de Urol*, 42: 459-461, 1989
152. Löser Ch, Fölsch UR, Dittmar KU, Paprotny C: Polyamines as diagnostic markers in various benign, premalignant, and malignant colorectal diseases. In: Dowling RH, Fölsch UR, Löser Ch (Hrsg.): *Polyamines in the gastrointestinal tract*, Kluwer Academic Publishers, Lancaster, 155-169 (1992)
153. Lorusso D, Linsalata M, Pezzolla F, Berloco P, Osella AR, Guerra V, Di Leo A, Demma I: Duodenogastric reflux and gastric mucosal polyamines in the non-operated stomach and in the gastric remnant after Billroth II gastric resection. A role in gastric carcinogenesis? *Anticancer Res*, 20 (3B): 2197-2201, 2000
154. Louis L, Vanegas JP, Schulman CC, Simon J: Carcinome des dérivations urinaires une observation et revue de la littérature. *Acta Urol Belg*, 65: 81-83, 1997
155. Lucas SB: Squamous cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis. *East Afr Med J*, 59: 345-351, 1982
156. Lupulescu A: Prostaglandins, their inhibitors and cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 54: 83-94, 1996
157. Malone MJ, Izes JK, Hurley LJ: Carcinogenesis – the fate of intestinal segments used in urinary reconstruction. *Urol Clin North Am*, 24: 723-728, 1997
158. Mansson A, Mansson W: When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World J Urol*, 17: 211-218, 1999
159. Mansson W, Willen R: Mucosal morphology and histochemistry of the continent cecal reservoir for urine. *J Urol*, 39: 1199-1201, 1981

160. Marcheggiano A, Iannoni C, Pallone F: Abnormal pattern of colonic mucin secretion after ureterosigmoidostomy. *Hum Pathol*, 15: 647-650, 1984
161. Marcheggiano A, Iannoni C, Latella G, Frieri G, Diosi D, De Dominicis C, Laurenti C, Caprilli R: Abnormalities of colonic mucin secretion and metabolic changes after internal urinary diversion. *Br J Urol*, 67: 477-482, 1991
162. Marchetti DL, Piver MS, Tsukada Y: Adenocarcinoma in an isolated sigmoid urinary conduit. *Obstet Gynecol*, 63 (3 Suppl): 54S-56S, 1984
163. Marks F, Fürstenberger G, Müller-Decker K: Metabolic targets of cancer chemoprevention: interruption of tumor development by inhibitors of arachidonic acid metabolism. *Recent Results Cancer Res*, 151: 45-67, 1999
164. Marks F, Fürstenberger G: Cancer chemoprevention through interruption of multistage carcinogenesis: the lessons learnt by comparing mouse skin carcinogenesis and human large bowel cancer. *Eur J Cancer*, 36: 314-329, 2000
165. Mauclair P: De quelques essais de chirurgie expérimentale applicables au traitement de l'exstrophie de la vessie et des anus de nature complexe. *Ann Mal Org Génitourin*, 13: 1080-1081, 1895
166. Maydl H: Weitere Erfahrungen über Implantation der Urteren in die Flexur bei Ectopia vesicae. *Wiener Med Wochenschr*, 6: 250-253, 1899
167. Mayo CH: Exstrophy of the bladder and its treatment. *JAMA*, 69: 2078-2081, 1917
168. Mehta RG, Steele V, Kelloff GJ, Moon RC: Influence of thiols and inhibitors of prostaglandin biosynthesis on the carcinogen-induced development of mammary lesions in vitro. *Anticancer Res*, 11 587-592, 1991
169. Meretyk S, Landau EH, Okon E, Ligumsky M, Shapiro A: Adenocarcinoma in an ileal conduit: a late recurrence of urethral adenocarcinoma. *J. Urol.*, 138: 859-860, 1987
170. Metzger PP: Adenokarzinoma developing in a rectosigmoid conduit used for urinary diversion -report of a case. *Dis. Colon Rectum*, 32: 247-251, 1989
171. Middleton AW Jr., Hendren WH: Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. *J Urol*, 115: 591-595, 1976
172. Miersch WDE, Vogel J: Induction of carcinoma at ureterosigmoid anastomosis - with and without faecal stream. *Brit J Urol*, 69: 499-506, 1992

173. Miwa K, Kamata T, Miyazaki I, Hattori T: Kinetic changes and experimental carcinogenesis after Billroth I and II gastrectomy. *Br J Surg*, 80: 893-896, 1993
174. Mogg RA: The treatment of urinary incontinence using the colonic conduit. *J Urol*, 97: 684-692, 1967
175. Moorcraft J, DuBoulay CE, Isaacson P, Atwell JD: Changes in mucosa of colon conduits with particular reference to the risk of malignant change. *Br J Urol*, 55: 185-188, 1983
176. Mühlberger F: Blasenkarzinom nach Tuberkulose. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 40:1046-1047, 1991
177. Nahas WC, Iizuka FH, Mazzucchi E, Antonopoulos IM, Lucon AM, Arab S: Adenocarcinoma of an augmented bladder 25 years after ileocystoplasty and 6 years after renal transplantation. *J Urol*, 162: 490-491, 1999
178. Nesbit RM: Ureterosigmoid anastomosis by direct elliptical connection: a preliminary report. *J urol*, 61: 728-734, 1949
179. Ng FC, Woodhouse CRJ, Parkinson MC: Adenocarcinoma in an ileal conduit. *Br J Urol*, 77: 314-327, 1996
180. Nurse DE, Mundy AR: Assessment of the malignant potential of cystoplasty. *Br J Urol*, 64: 489-492, 1989
181. Oesch I: Neurothelium in bladder augmentation. *Eur Urol*, 14: 328-329, 1988
182. O'Riordain MG, Fazio VW, Lavery IC, Remzi F, Fabbri N, Meneu J, Goldblum J, Petras RE: Incidence and natural history of dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. results of a five-year to ten-year follow-up. *Dis Colon Rectum*, 43: 1660-1665, 2000
183. Otani M, Irie S, Tsuji Y: Port site metastasis after laparoscopic nephrectomy: unsuspected transitional cell carcinoma within a tuberculous atrophic kidney. *J Urol*, 162: 486-487, 1999
184. Oyasu R, Hirao Y, Izumi K: Enhancement by urine of urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res*, 41: 478-481, 1981
185. Pannek J, Senge T: History of urinary diversion. *Urol Int*, 60: 1-10, 1998

186. Parenti A, Aragona F, Bortuzzo G, De Caro R, Pagano F: Abnormal patterns of mucin secretion in ileal neobladder mucosa: Evidence of preneoplastic lesion? *Eur Urol*, 35:98-101, 1999
187. Pelaez C, Leslie JA, Thompson IM: Adenocarcinoma in a colon conduit. *J Urol*, 167: 1780, 2002
188. Peterson NE: Adenoma of ileal urinary conduit. *J Urol*, 131: 1171-1172, 1984
189. Petricioni R de, Kleinschmidt K, Flohr P, Paiss T, Hautmann R: Die Ileumneoblase mit Anschluß an die weibliche Harnröhre. *Urologe A*, 35: 284-290, 1996
190. Philipson BM, Kock NG, Jagenburg R, Åhrén C, Norlén L, Robinson JW, Menge H: Functional and structural studies of ileal reservoirs for continent urostomy and ileostomy. *Gut*, 24: 392-398, 1983
191. Prescott SM, White RL: Self-promotion? Intimate connections between APC and prostaglandin H synthase-2. *Cell*, 87: 783-786, 1996
192. Rabinovitch HH: Ureterosigmoidostomy in children-revival or demise?. *J Urol*, 124: 552, 1980
193. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z: Wound macrophages express TGF- α and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping. *Science*, 241: 708-711, 1988
194. Redondo Martínez E, Rey López A: Adenoma nefrogénico en mucosa intestinal. Un caso en una anastomosis uretro-sigmoidea. *J Arch Esp Urol*, 51: 284-286, 1998
195. Reddy BS, Tokumo K, Kulkarni N, Aligia C, Kelloff G: Inhibition of colon carcinogenesis by prostaglandin synthesis inhibitors and related compounds. *Carcinogenesis*, 13: 1019-1023, 1992
196. Reifferscheid P, Weiss C, Bürkle G, Völter D, Schönemann J, Schaupp D: Histologische, histochemische und morphometrische Untersuchungen der Ileumconduit-Schleimhaut. *Akt Urol*, 11: 9-19, 1980
197. Riede UN, Klöppel G: Diffuses neuroendokrines System. In: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993
198. Riede UN, Freudenberg N, Wehner H: Ableitende Harnwege. In: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993

199. Riedmiller H, Bürger R, Müller S, Thürhoft J, Hohenfellner R: Continent appendix stoma: a modification of the Mainz pouch technique. *J Urol*, 143: 1115-1117, 1990
200. Roberts SD, Williams HJ, Resnick MI: Metastatic transitional cell carcinoma in an ileal conduit following cystectomy. *J Urol*, 137: 734 – 735, 1987
201. Roe R, Fermor B, Williamson RCN: Proliferative instability and experimental carcinogenesis at colonic anastomoses. *Gut*, 28: 808-815, 1987
202. Rosvanis TK, Rohner TJ, Abt AB: Transitional cell carcinoma in an ileal conduit. *Cancer*, 63: 1233-1236, 1989
203. Rowland RG, Henneberry MO, Oyasu R, Grayhack JT: Effects of urine and continued exposure to carcinogen on progression of early neoplastic urinary bladder lesions. *Cancer Res*, 40: 4524-4527, 1980
204. Sakano S, Yoshihiro S, Joko K, Kawano H, Naito K: Adenocarcinoma developing in an ileal conduit. *J Urol*, 153: 146-148, 1995
205. Sato M, Fukui S, Fujita I, Kawakita M, Sakaida N, Okamura M, Yamanaka K, Den S: Adenocarcinoma of the ileal segment with transitional cell carcinoma of the bladder following ileocystoplasty: a case report. *Hinyokika Kiyo*, 46: 33-36, 2000
206. Schipper H, Decter A: Carcinoma of the colon arising at ureteral implant sites despite early external diversion: Pathogenetic and clinical implications. *Cancer*, 47: 2062-2065, 1981
207. Schubert GE, Haltaufderheide T, Golz R: Frequency of urogenital tuberculosis in an unselected autopsy series from 1928 to 1949 and 1976 to 1989. *Eur Urol*, 21: 216-223, 1992
208. Schuh AC, Keating SJ, Monteclaro FS, Vogt PK, Breitman ML: Obligatory wounding requirement for tumorigenesis in v-jun transgenic mice. *Nature*, 346: 756-760, 1990
209. Seiffert L: Die 'Darm-Siphon-Blase'. *Arch Klin Chir*, 183: 569-574, 1935
210. Shaaban AH, Sheir KZ, El-Baz: Adenocarcinoma in an isolated rectosigmoid bladder: case report. *J Urol*, 147: 457-458, 1992
211. Shacter E, Weitzman SA: Chronic inflammation and cancer. *Oncology*, 16: 217-229, 2002

212. Shands C, McDougal WS, Wright EP: Prevention of cancer at the urothelial enteric anastomotic site. *J Urol*, 141: 178-181, 1989
213. Shapiro SR, Baez A, Colodny AH, Folkman J: Adenocarcinoma of colon at ureterosigmoidostomy site 14 years after conversion to ileal loop. *Urology*, 2: 229-232, 1974
214. Shimamoto C, Hirata I, Takiuchi H, Morikawa H, Nakagawa Y, Katsu K: Alteration of colonic mucin after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum*, 43:526-531, 2000
215. Shishido T, Itou T, Ono Y, Arai Y, Miki M: Adenocarcinoma of the renal pelvis and transitional cell carcinoma of the ureter occurring 11 years after radical cystectomy for bladder cancer: a case report. *Hinyokika Kiyo*, 47: 187-190, 2001
216. Shokeir AA, Shamaa M, El-Mekresh MM, El-Baz M, Ghoneim A: Late malignancy in bowel segments exposed to urin without fecal stream. *Urology*, 46: 657-661, 1995
217. Shousha S, Scott J, Polak J: Ileal loop carcinoma after cystectomy for bladder exstrophy. *Brit Med J*, 2: 397-398, 1978
218. Simon J: Ectopia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parieties): operation for directing the orifices of the ureters into the rectum, temporary sucess, subsequent death, autopsy. *Lancet*, 2: 568-570, 1852
219. Smalley WE, DuBois RN: Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Pharmacol*, 39: 1-20, 1997
220. Smith P, Hardy GJ: Carcinoma occuring as a late complication of ileocystoplasty. *Br J Urol*, 43: 576-579, 1971
221. Sohn M, Fuzesi L, Lagrange W, Kirkpatrick JC, Braun JC: Signet ring cell carcinoma in adenomatous polyp at the site of ureterosigmoidostomy 6 years after conversion to ileal conduit. *J Urol*, 143: 805-807, 1990
222. Spencer JR, May M, Hernandez K, Marion D, Vaughan ED Jr.: The fate of long term enterocystoplasty in the rat. *J Urol*, 147: 430 A, abstr. 869, 1992
223. Spencer JR, Steckel J, May M, Marion D, Hernandez K, Vaughan ED Jr.: Histological and bacteriological findings in long-term ileocystoplasty and colocyctoplasty in the rat. *J Urol*, 150: 1321-1325, 1993

224. Starling JR, Uehling DT, Gilchrist KW: Value of colocoloscopy after ureterosigmoidostomy. *Surgery*, 96: 784-790, 1984
225. Steele G Jr., Crissey M, Gittes R, Harte P, Wilson R, Corson J: Potentiation of dimethylhydrazine bowel carcinogenesis in rats. *Cancer* 47: 2218-2221, 1981
226. Steg A, Conquy S, Teyssier P, Amar E, Schrameck E, Boiteux JP: Cancers du côlon après urétéro-sigmoïstomie ou après agrandissement vésical à l'aide d'un Greffon colique. *Ann d'Urol*, 19: 283-287, 1985
227. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 342: 1946-1952, 2000
228. Stewart M, Hill MJ, Pugh RCB, Williams JP: The role of N-nitrosamine in carcinogenesis at the ureterocolic anastomosis. *Brit J Urol*, 53: 115-118, 1981
229. Stillwell TJ, Myers RP: Adenomatous polyp in defunctionalized colonic segment used as a urinary bladder. *Urology*, 32: 538-540, 1988
230. Stöckle M, Kopper B, Jacobi GH, Hohenfellner R: Karzinome als Spätkomplikationen nach Darm-Blasen-Erweiterungsplastik. *Akt Urol*, 17: 302-305, 1986
231. Stone AR, Davies N, Stephenson TP: Carcinoma associated with augmentation cystoplasty. *Br J Urol*, 60: 236-238, 1987
232. Storer RD, Gordon LR, Barnum J, Sopar K, Peter CP: Rapid induction of hyperplasia in vitro in rat bladder explant by elevated sodium ion concentrations and alkaline pH. *Toxicol Appl Pharmacol*, 138: 219-230, 1996
233. Strachan JR, Matthews J, Rees HC, Cooke T: Kinetic changes in experimental colonic urinary diversion. *Br J Surg*, 74: 1046-1048, 1987
234. Strand WR, Alfert HJ: Nephrogenic adenoma occurring in an ileal conduit. *J Urol*, 137: 491-492, 1987
235. Studer UE, Spiegel T, Casanova GA, Springer J, Gerber E, Ackermann DK, Gurtner F, Zingg EJ: Ileal bladder substitute: antireflux nipple or afferent Tubular segment? *Eur Urol*, 20: 315-326, 1991
236. Sugg WL: Tumor at site of ureterosigmoidostomy. Report of a case and review of the literature. *Ann Surg*, 155: 572-576, 1962

237. Takahashi A, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Sato Y, Shibuya A: Adenocarcinoma arising in the ileal segment of a defunctionalized ileocystoplasty. *Acta Urol Jpn*, 39: 753-755, 1993
238. Takasaki E, Murahashi L, Toyoda M, Honda M, Waku S: Signet adenocarcinoma of ileal segment following ileocystoplasty. *J Urol*, 130: 562-563, 1983
239. Tanigawa H, Uesugi H, Mitomi H, Saigenji K, Okayasu I: Possible association of active gastritis, featuring accelerated cell turn over and p53 overexpression, with cancer development at anastomoses after gastrojejunostomy. Comparison with gastroduodenostomy. *Am J Clin Pathol*, 114: 354-363, 2000
240. Tellez Martinez-Fornes M, Burgos Revilla FJ, Del Hoyo Campos J, Rivas Escudero JA, Navio Niño S, Allona Almagro A, Castañeda Casanova A, Escudero Barrilero A: Adenocarcinoma de colon metastasico en paciente portador de cecocistoplastia de ampliacion. *Actas Urol Esp*, 17: 80-83, 1993.
241. Thomas DJ, Goble NM, Gillatt DA, Hammonds JC, Smith PJ: Histological and environmental changes in longstanding ileal conduits. *J R Soc Med*, 83: 557-558, 1990
242. Thürhoff JW, Alken P, Riedmiller H, Engelmann U, Jacobi GH, Hohenfellner R: The Mainz pouch (mixed augmentation ileum and cecum) for bladder augmentation and continent diversion. *J Urol*, 136: 17-26, 1986
243. Tomasino RM, Morello, V, Latteri MA, Spinnato G, Pantuso G, Orestano F: Histological and histochemical changes in the colon mucosa after ureterosigmoidostomy or colonic conduit. *Eur Urol*, 15: 248-251, 1988
244. Tomera KM, Unni KK, Utz DC: Adenomatous polyp in an ileal conduit. *J Urol*, 128: 1025-1026, 1982
245. Trefny J: Risiko der Erkrankung an Bronchialkarzinom bei Personen mit Tuberkulosebefund. *Z Erkr Atm Org*, 149: 313-318, 1977
246. Treiger BFG, Marshall FF: Carcinogenesis and the use of intestinal segments in the urinary tract. *Urol Clin North Am*, 18: 737-742, 1991
247. Tsuboniwa N, Miki T, Kuroda M, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Usami M, Kotake T: Primary adenocarcinoma in an ileal conduit. *Int J Urol*, 3: 64-66, 1996
248. Tsujimura A, Miki T, Takayama H, Gotoh T, Tsukikawa M, Sugao H, Takaha M, Takeda M, Kurata A: Recurrence of transitional cell carcinoma in bilateral upper urinary tracts and ileal conduit with invasion in the abdominal wall around nephrostomy after total cystectomy: a case report. *Hinyokika Kyo*, 41: 383-386, 1995

249. Turini ME, DuBois RN: Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. *Annu Rev Med*, 53: 55-57, 2002
250. Übelhör R: Die Darmblase. *Langenbecks Arch Dtsch Z Chir*, 271: 202-210, 1952
251. Uesugi T, Uno S, Hayashi K: Colonic adenocarcinoma associated with dysplastic lesions in an Indiana Pouch. *J Urol*, 168: 2117, 2002
252. Ulmer M, Cormieu L, Hubert J: Dégénérescence carcinomateuse des entérocystoplasties d'agrandissement. *Progrès en Urologie*, 10: 450-455, 2000
253. Urdaneta LF, Duffel D, Creevy CD, Aust JB: Late development of a primary carcinoma of the colon following ureterosigmoidostomy: report of three cases and literature review. *Ann Surg*, 164: 503-513, 1966
254. Vale JA, Christmas TJ: Carcinoma in situ following tuberculous cystitis: an immunotherapeutic dilemma? *Br J Urol*, 70: 445-446, 1992
255. Waddell WR, Loughry RW: Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol*, 24: 83-87, 1983
256. Wallace HM, Caslake R: Polyamines and colon cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13: 1033-1039, 2001
257. Walz PH, Hohenfellner R: Spätergebnisse nach Hernableitung mittels Kolon-Conduit bei Kindern. *Akt Urol*, 15: 243-247, 1984
258. Weber TR, Westfall SH, Steinhardt GF, Webb L, Sotelo-Avila C, Connors RH: Malignancy associated with ureterosigmoidostomy: detection by mucosa ornithine decarboxylase. *J Ped Surg*, 23: 1091-1094, 1988
259. Weinstein T, Zevin D, Kyzer S, Korzets A, Halperin M, Luria B, Levi J: Adenocarcinoma at ureterosigmoidostomy junction in a renal transplant recipient 15 years after conversion to ileal conduit. *Clin Nephrol*, 44: 125-127, 1995
260. Wetterauer U: Kommentar auf Anforderung der Schriftleitung zum Beitrag: „Kolonkarzinom nach Ureterosigmoideostomie – Fallbericht“. *Zentralbl Chir*, 123: 1180-1183, 1998
261. Whitaker RH, Pugh RCB, Dow D: Colonic tumors following ureterosigmoidostomy. *Br J Urol*, 43: 562-575, 1971
262. Wildbolz H: Renal tuberculosis. *J Urol*, 21: 145, 1929

263. Wilson JWL, Morales A: Developement of adenocarcinoma in transverse colon conduit. *Urology* 20, 182-183, 1982
264. Yamada Y, Fujisawa M, Nakagawa H, Tanaka H, Gotoh A, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S: Squamous cell carcinoma in an ileal conduit. *Int J Urol*, 5: 613-614, 1998
265. Yip SKH, Wong MP, Cheung MC, Li JHC: Mucinous adenocarcinoma of renel pelvis and villous adenoma of bladder after caecal augmentation of bladder. *Aust NZJ Surg*, 69: 247-248, 1999
266. Yoneyama T, Komatsu H, Kiyokawa H: Adenocarcinoma in an ileal conduit: recurrence of bladder adenocarcinoma. *Urol Int*, 50: 234-236, 1993
267. Yoshida T, Kim CJ, Konishi T, Yoshiki T, Park KI, Tomoyoshi T: Adenocarcinoma of the bladder 19 years after the augmentation ileocystoplasty: report of a case. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 89: 54-57, 1998
268. Young PR, Kreder KJ, Akwari O, Godfried M, Webster GD: Carcinogenic potential in augmented bladders: a rat model. *J Urol*, 149: 373 A, 1993
269. Yura Y, Hayashi O, Kelly M, Oyasu R: Identification of epidermal growth factor as a component of the rat urinary bladder tumor-enhancing fractions. *Cancer Res*, 49 1548-1553, 1989
270. Zaayer EJ: Discussion: Intera-abdominale Plastieken. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 65: 836, 1911
271. Zabbo A, Kay R: Ureterosigmoidostomy and bladder exstrophy: a long term follow-up. *J Urol*, 136 396-398, 1996

A. Anhang

A.1. Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure (arachidon acid)
Abb.	Abbildung
BBNOH	N-Nitroso-N-Butyl-N(4-Hydroxybutyl)amin
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
...-Ca.	...-Karzinom
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomogramm/-tomographie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
DMA	Dimethylhydrazin
EGF	epidermal-growth-factor
FANFT	N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamid
FAP	familiäre adenomatöse Polypose
FDA	Food and Drug Administration
HNPCC	hereditäres nicht-ploypöses Kolonkarzinom
Ibu	Ibuprofen
IVP	intravenöses Pyelogramm
IZP	Ileozystoplastik
LT	Leukotriene
MRT	Magnetresonanztomographie = Kernspintomographie
NSAIDs	non-steroidal-antiinflammatory drugs = nichtsteroidale Antirheumatika
PG	Prostaglandine

pH	negativer dekadischer Logarithmus der Hydronium-Ionen-Konzentration
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptors
SZP	Sigmazystoplastik
Tab.	Tabelle
Tbc	Tuberkulose
TGF	transforming-growth-factor
VS	Vesikosigmoideostomie

A.2.

Veröffentlichungshinweise

1. Austen M, Kälble T: Sekundäre Tumoren in Harnableitungen unter Verwendung isolierter Darmsegmente – Wie hoch ist das Tumorrisiko? *30. gemeinsame Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU), 27. – 29. Mai 2004, Würzburg*
2. Austen M, Kälble T: Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. (Review; zur Publikation im *Journal of Urology*® akzeptiert am 26.03.2004)
3. Kälble T, Austen M: Sekundäre Malignome nach Harnableitungen unter Verwendung von Darm. *Akt Urol, 33: 120-123, 2002*
4. Austen M, Birke M, Nüsing R, Ibing RO, Kälble T: COX II-Expression an der urointestinalen Anastomose in verschiedenen Formen der Harnableitung im Tiermodell. *52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 20. – 23. September 2000, Hamburg*
5. Kälble T, Kleinhans B, Austen M, Riedmiller H: Darmtumorphylaxe nach Harnableitung im Tiermodell durch nichtsteroidale Antiphlogistika. *50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V., 23. – 26. September 1998, Hamburg*
6. Kälble T, Kleinhans B, Austen M, Nüsing R, Seyberth HJ, Amelung F, Riedmiller H: Prostaglandin synthesis at urointestinal anastomosis – essential role in tumor growth and prophylaxis following urinary diversion. *Annual Meeting American Urological Association, May 30 – June 4, 1998, San Diego*
7. Kälble T, Austen M, Nüsing R, Schwartz V, Seyberth HJ: Prostaglandinsynthese an der urointestinalen Anastomose – Beteiligung bei der Tumoretstehung nach Harnableitung? *Akt Urol, 29: 4.14/35, 1998*
8. Kälbe T, Austen M, Nüsing R, Schwartz V, Seyberth HJ: Prostaglandinsynthese an der urointestinalen Anastomosen – Beteiligung bei der Tumorentstehung nach Harnableitung? *13. Symposium für Experimentelle Urologie, 10. – 12. März 1998, Heilbronn*

A.3.

Verzeichnis der Akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Marburg:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Bien, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Habermehl, Happle, Havemann, Hellwig, Hesse, Hilgermann, Hoffmann, Huffmann, Kälble, Kaffarnik, Kalbfleisch, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Lang, Lange, Lemke, Lennartz, Leppek, Maisch, Mannheim, Moosdorf, Mueller, Netter, Oertel, Pohlen, Prinz, Remschmidt, Riedmiller, Rinze, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schindler, Schüffel, Schulz, Seitz, Seyberth, Siegel, Siegrist, Slenczka, Thomas, Ulshöfer, Unsicker, Vohland, Voigt, von Wichert, Wagner, Wiegand, Wilke, Wirth, Zaunreiter.

in Kassel:

de Geeter, Gehrmann, Gerdes, Hesterberg, Hirschmann, Löhmer, Melchior, Persson-Jünemann, Rüschhoff, Schlieps, Spuck, Urbanke-Siebert.

A.4.

Danksagung

Für die Anregung zu dieser Arbeit bin ich meinem verehrten Chef, Herrn Prof. Dr. T. Kälble, zu großem Dank verpflichtet. Seine fachlich und menschlich exzellente Betreuung waren mir stets Ansporn, seine Ideen und Anregungen äußerst hilfreich. Jederzeit ansprechbar und rasch in der Erledigung doktorväterlicher Pflichten hat er entscheidend dazu beigetragen, das wissenschaftliche Arbeiten zu einem angenehmen und spannenden Erlebnis werden zu lassen.

Ein großer Dank gebührt der medizinisch technischen Assistentin Frau V. Schwartz, die mir eine unersetzliche Hilfe sowohl bei der Durchführung der Operationen als auch bei der Nachbetreuung der Versuchstiere war. Die viele Zeit im Versuchstier-Container wurde aufgrund der guten Stimmung und Arbeitsteilung stets kurzweilig.

Sehr dankbar bin ich Herrn Dr. B. Kleinhans, der dank seines tierexperimentellen Wissens mich insbesondere in der Anfangsphase der Laborarbeit mit viel Zeit und Geduld in der Optimierung der Narkose- und Operationstechnik unterstützt hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Herren Dr. F. Amelung und Prof. R. Waldherr für die histopathologische Befundung der Operationspräparate. Ihr Aufwand in Zeit und Arbeit war immens und kann kaum ausreichend gewürdigt werden.

Herzlich danken möchte ich auch den beiden Tierpflegern Armin und Lothar, die sich in meiner Abwesenheit um die Tiere kümmerten und mit guten Tips hilfreich zur Seite standen.

Meinem langjährigen Freund Martin danke ich für die computertechnische Unterstützung und das Korrekturlesen. Allen meinen Freunden/-innen gebührt Dank für geduldiges Zuhören und Aufbauen in den zwischenzeitlich stimmungsgetrübten Phasen während der Fertigstellung der Arbeit.

Last but not least möchte ich ganz besonders meinen Eltern und dem Rest der Familie für die Unterstützung in all der Zeit danken. Ihr ward und seid eine große Hilfe.

